

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade de Lisboa



A Relação entre a Doença periodontal e a Diabetes mellitus

Joana Sofia Cordeiro Martins

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2012-2013

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade de Lisboa



**A Relação entre a Doença
periodontal e a Diabetes
mellitus**

Dissertação orientada pela Sra. Dra. Susana Noronha
Joana Sofia Cordeiro Martins

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2012-2013

Agradecimentos

Quero agradecer a todos aqueles que me ajudaram na realização deste trabalho...

À minha mãe, sem ela teria sido impossível alcançar esta última etapa, o fim do meu curso. Agradeço-lhe todo o seu carinho, dedicação, compreensão e paciência principalmente nos momentos mais difíceis.

À minha família por todo o suporte que me deram.

Ao meu namorado, Luís, pelo companheirismo, amizade e cumplicidade durante estes últimos anos.

À Dra. Susana Noronha, por tudo o que me ensinou, por toda a ajuda e disponibilidade para a realização deste trabalho.

À minha amiga e dupla, Joana Cruz, por estes dois últimos anos, sem a sua amizade, cumplicidade e ajuda não teriam sido tão bons.

À minha amiga Tatiana, pela sua constante e contagiante boa disposição que alegravam até os dias mais difíceis.

Às minhas amigas, Mafalda, Rita e Mariana que me receberam de braços abertos nesta faculdade.

A todos os meus professores, por tudo o que me ensinaram durante estes 5 anos de curso.

A todos os meus colegas de curso, por mais diferentes que sejamos todos, fomos uma turma unida.

Resumo

Introdução:

A associação entre a doença periodontal e a Diabetes mellitus, observa-se uma relação bi-direccional, cujos todos os mecanismos ainda não estão totalmente definidos. Porém, sabe-se que a diabetes atua como agente modificador da resposta inflamatória, causando, uma maior destruição dos tecidos periodontais e um aumento da severidade da doença periodontal. No que diz respeito à doença periodontal, esta pode alterar a resposta à insulina e consequentemente agravar a condição sistémica pré-existente. O seu tratamento pode promover a melhoria do controlo glicémico nos indivíduos diabéticos, contudo em relação a este ainda existe alguma controvérsia.

Materiais e métodos:

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Medline e B-On, no período compreendido entre Outubro de 2012 e Maio de 2013, utilizando como palavras chave: “periodontal diseases”, “diabetes mellitus”, “ periodontal disease + systemic conditions”, periodontal diseases + diabetes” e “relationship between periodontal disease+ diabetes”. Foram definidos como limites à pesquisa de artigos com resumo disponível, restringindo a pesquisa a artigos escritos em português, inglês e castelhano.

Objetivo:

O objetivo deste trabalho é rever detalhadamente a literatura relativa à relação entre a doença periodontal e a Diabetes mellitus, descrevendo os mecanismos através dos quais estas duas patologias se influenciam.

Desenvolvimento:

A diabetes mellitus tem a capacidade não só de aumentar a susceptibilidade como também a severidade da doença periodontal por intermédio de um mecanismo central que resulta da superexpressão dos AGEs. Em relação ao impacto da doença periodontal ainda existe controvérsia face à melhoria do controlo glicémico após realização do tratamento.

Conclusão:

Existe uma forte evidência sobre a existência de uma relação bidireccional entre estas patologias, em que a diabetes e a doença periodontal estão diretamente associadas e que o tratamento periodontal pode proporcionar efeitos benéficos em indivíduos diabéticos. São necessários mais estudos, sobretudo estudos prospectivos de forma a reforçar esta relação.

Abstract

Introduction:

The association between periodontal disease and diabetes mellitus, has been widely investigated. There is a bi-directional relationship, which all the mechanisms are not yet fully clarified. However, it is known that diabetes acts as a modifying agent, thus causing a greater periodontal tissue destruction and increased severity of periodontal disease. About periodontal disease, it can alter the response to insulin and thus exacerbate pre-existing systemic condition. The periodontal treatment may promote the improvement of glycemic control in diabetic patients, however there is still some controversy.

Material and Methods:

The survey was conducted in Medline and B-On in the period between October 2012 and May 2013, using as keywords: "periodontal diseases", "diabetes", "periodontal disease + systemic conditions", periodontal diseases + diabetes "and" relationship between periodontal disease + diabetes ". Were defined as limits to the survey of articles with abstracts available, restricting the search to articles written in Portuguese, English and Spanish.

Objective:

The aim of this paper is to review in detail the literature concerning the relationship between periodontal disease and diabetes mellitus, describing the mechanisms by which these two pathologies are influenced.

Results:

Diabetes mellitus has the ability to increase the susceptibility as well as the severity of periodontal disease through a central mechanism which results from the overexpression of AGEs. Regarding the impact of periodontal disease there is still controversy in the face of improved glycemic control after completion of treatment.

Conclusion:

A strong evidence exists about a two-way relationship between these pathologies, in that diabetes and periodontal disease are directly associated and that periodontal treatment can provide beneficial effects in diabetic subjects. More studies, especially prospective studies, are needed in order to strengthen this relationship.

Índice

I. Introdução	pág.1
II. Revisão da literatura	pág.1
A. Doença periodontal	pág.1
i) Classificação	pág.2
ii) Etiopatogenia	pág.2
B. Diabetes mellitus	pág.3
i) Epidemiologia	pág.3
ii) Classificação	pág.3
iii) Complicações	pág.6
iv) Diagnóstico	pág.7
C. Relação entre a Doença periodontal- Diabetes mellitus	pág.7
i) A Diabetes mellitus como o fator de risco da Doença periodontal	pág.7
ii) Efeitos da Diabetes mellitus na doença periodontal	pág.9
• Mecanismos pelos quais a diabetes influencia a Doença periodontal	pág.11
iii) Efeitos da doença periodontal na Diabetes mellitus	pág.24
• Mecanismos pelos quais a Doença periodontal influencia a Diabetes	pág.25
III. Conclusão	pág.28
IV. Bibliografia	pág.30
V. Anexos	pág.42

Lista de abreviaturas

ADA: American Diabetes Association
AGE: Produtos finais da glicosilação não enzimática
AH: Ácido hialurónico
DAG: Diacilglicerol
DM tipo 1: Diabetes mellitus tipo 1
DM tipo 2: Diabetes mellitus tipo 2
DMG: Diabetes gestacional
FCG: Fluido crevicular gengival
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
HIV/AIDS: SIDA
HLA: Antígeno de histocompatibilidade
HTA: Hipertensão arterial
IgA: Imunoglobulina A
IgA1: Imunoglobulina glicosilada
IL-1 β : Interleucina 1 beta
IL-6: Interleucina 6
IL-8: Fator quimiotático neutrófilos
IMC: Índice massa corporal
LDL: Lipoproteína de baixa densidade
LPS: Lipopolissacárido
MMP-1, MMP-8 e MMP-13: Colagenases
MMP-2 e MMP-9: Gelatinases
MMPs: Metaloproteínas de matriz
NF κ B.: Fator nuclear Kappa B
NHANES: US National Health and Nutrition Examination Survey
OMS: Organização Mundial de Saúde
P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis
PCR: Proteína C reactiva
PGE₂: Prostaglandina E₂
PKC: Proteína quinase C
PMN: Polimorfonucleados

RAGE: Receptor dos produtos finais de glicosilação avançada

ROS: Radicais de oxigênio

sRAGE : RAGE solúvel, bloqueador do RAGE

TGF- β : Fator de crescimento tumoral

TNF- α : Tumor de necrose tumoral alfa

TNFR1: Receptor TNF- α

VEGF: Fator de crescimento do endotélio vascular

I. Introdução

A associação entre a doença periodontal e condições sistêmicas, nomeadamente a Diabetes mellitus, tem sido amplamente investigada. Ambas as doenças têm uma incidência relativamente elevada na população em geral (diabetes de 1% a 6% e periodontite 14%), bem como foram descritas vias comuns na sua patogénese (ambas são doenças poligénicas com algum grau de disfunção imunitária) (Soskolne *et al.*, 2001). Tendo sido inclusive a doença periodontal considerada a sexta complicação da diabetes no início dos anos 90 (LÖE, 1993). Nesta associação observa-se uma relação bidirecional, cujos todos os mecanismos ainda não estão totalmente definidos. Porém, sabe-se que a diabetes atua como agente modificador, intensificando e prolongando a resposta inflamatória, causando consequentemente, uma maior destruição dos tecidos periodontais e um aumento da severidade da doença periodontal. Chegando o risco a ser 3x maior de desenvolver doença periodontal em indivíduos diabéticos (Preshaw *et al.*, 2011). No que diz respeito à doença periodontal, esta pode alterar a resposta à insulina e consequentemente agravar a condição sistémica pré-existente. O seu tratamento pode promover a melhoria do controlo glicémico nos indivíduos diabéticos, contudo em relação a este ainda existe alguma controvérsia (Mealey *et al.*, 2006; Preshaw, 2008; Taylor *et al.*, 2008).

II. Revisão de literatura

A. Doença periodontal

A doença periodontal é a doença inflamatória crónica mais comum nos seres humanos (Chapple *et al.*, 2013). É uma doença com elevada prevalência, afeta cerca de 50% da população adulta e mais de 60% da população com mais de 65 anos (Chapple *et al.*, 2013). A periodontite severa abrange cerca de 10-15% e a moderada cerca de 40-60% da população adulta e apresenta múltiplos efeitos negativos na qualidade de vida dos indivíduos (Preshaw *et al.*, 2011; Chapple *et al.*, 2013). A doença periodontal é causada por infeção de bactérias anaeróbias Gram negativas em que a desregulação dos processos imuno-inflamatórios do hospedeiro são os responsáveis pela maior parte da destruição dos tecidos de suporte do dente (Chapple *et al.*, 2013). Porém tal como outras doenças infecciosas, a doença periodontal depende de outros fatores, tais como a suscetibilidade do hospedeiro (Lindhe *et al.*, 2010).

Classificação

A classificação das doenças periodontais é complexa e para tal, tem em conta, a apresentação clínica, a idade, a taxa de progressão da doença e os fatores locais e sistêmicos que possam aumentar o risco e a severidade (Lindhe *et al.*, 2010). A classificação das doenças periodontais utilizada atualmente foi introduzida em 1999, pelo Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions e inclui 8 categorias principais (Armitage, 1999). (ver anexo I)

A gengivite é caracterizada pela inflamação dos tecidos gengivais com ausência de perda de inserção e reabsorção óssea, sendo portanto um processo reversível com a eliminação dos fatores etiológicos. (ver anexo II) É caracterizada clinicamente pela cor vermelho escuro, tecido gengival edemaciado, alteração do contorno gengival, aumento da temperatura e hemorragia (Lindhe *et al.*, 2010). Se a gengivite não for tratada pode progredir para periodontite, em que a inflamação já ultrapassou os limites do compartimento superior do periodonto com consequente perda de inserção e reabsorção óssea, tornando-se num processo irreversível. Clinicamente manifesta-se por alteração da cor, textura e volume da margem genival, hemorragia à sondagem, redução da resistência dos tecidos moles à sondagem (aumento da profundidade de sondagem), perda do nível de inserção, recessão da margem gengival e perda óssea (Lindhe *et al.*, 2010).

Etiopatogenia

O modelo da patogénese da doença periodontal foi descrito por Offenbacher em 1996. (ver anexo III) Uma má higiene oral ou uma infeção exógena possuem a capacidade de alterar a flora oral normal para uma flora patogénica. Uma vez presente, esta flora patogénica ativa os mecanismos de defesa de primeira linha do hospedeiro (PMNs e anticorpos), que ao serem eficazes induzem o aparecimento de gengivite. Porém se este mecanismo se mostrar insuficiente, ocorrerá maior penetração bacteriana e dos seus produtos nos tecidos, com consequente desenvolvimento de periodontite e exposição sistémica com a passagem dos produtos bacterianos para a circulação sistémica. Adicionalmente ocorre a ativação do eixo monócito-linfócito que vai potenciar a inflamação e a destruição dos tecidos, através da libertação de citocinas e mediadores inflamatórios (IL-1, TNF- α , MMP, PGE₂), induzindo a formação de nichos ecológicos que favorecem o crescimento de bactérias anaeróbias (mais agressivas) através da formação de bolsas e perda óssea (Offenbacher, 1996).

B. Diabetes mellitus

A Diabetes mellitus é uma desordem metabólica crónica, caracterizada pela presença de hiperglicémia, provocada por uma deficiente secreção ou ação da insulina (Matthews, 2002; American Diabetes Association, 2013), que é muitas das vezes acompanhada por um estado de dislipidémia. É uma doença crónica a nível global, segundo a Organização Mundial de Saúde, o aumento da prevalência da Diabetes tornou-a numa epidemia e prevê que no ano 2030, 266 milhões de indivíduos sejam diabéticos (Taylor *et al.*, 2008). Trata-se de uma patologia que requer cuidados médicos continuados e educação do paciente no sentido de prevenir complicações agudas e reduzir o risco de complicações tardias. O controlo da Diabetes é complexo e requer estratégias de redução de riscos multifatoriais para além do controlo glicémico (American Diabetes Association, 2013).

Epidemiologia

Segundo o relatório anual da Sociedade Portuguesa de Diabetologia de 2012: a prevalência de Diabetes em 2011 foi de 12,7 % da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, o que corresponde a um total aproximado de 1003 mil indivíduos. Em 2009 a prevalência rondava os 11,7%. Em termos de decomposição da taxa de prevalência, em 56% dos indivíduos já havia sido diagnosticado Diabetes e em 44% ainda não. Foi também observado a existência de diferença significativa entre géneros, sendo mais prevalente no sexo masculino. Existe uma correlação direta entre o aumento da prevalência da Diabetes e o envelhecimento dos indivíduos, sendo que mais de $\frac{1}{4}$ se encontra no escalão etário entre 60-79 anos. Constatou-se também a existência de uma relação inversa entre o nível de educação e a prevalência, ou seja, quanto mais elevado o nível educacional menor é a prevalência da Diabetes. Por fim, confirmou-se a existência de uma relação entre IMC e a Diabetes, com perto de 90% da população diabética a apresentar excesso de peso ou obesidade, sendo que uma pessoa obesa apresenta um risco 3 vezes superior de desenvolver Diabetes do que uma pessoa sem excesso de peso.

Classificação

Atualmente a Diabetes pode ser classificada em 4 categorias clínicas de acordo com os sinais e sintomas, os tipos major são tipo 1 e tipo 2 e existe também a gestacional e outros tipos específicos (Matthews, 2002; Kidambi *et al.*, 2008; American Diabetes Association, 2013). (Ver anexo IV)

A diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1), antigamente chamada de “Diabetes insulino-dependente” resulta primariamente da destruição autoimune das células- β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, causando uma produção deficitária de insulina. Embora qualquer condição que resulte na perda de tecido pancreático possa resultar em dependência de insulina (tal como, a pancreatite, exérese ou destruição glandular pela fibrose cística), a sua causa também pode ser idiopática. Nestes pacientes é fundamental a administração de insulina, de forma a evitar desidratação, resultante de uma hiperglicemia severa e cetoacidose, sendo que ambas, se não tratadas podem levar ao coma e consequentemente à morte (Matthews, 2002; Kidambi *et al.*, 2008; American Diabetes Association, 2013). À semelhança de outras patologias autoimunes, este tipo de DM tem uma forte predisposição genética e alguns dos genes susceptíveis estão envolvidos primariamente na função imunitária. Embora a prevalência da DM tipo 1 na população geral ser relativamente baixa, esta é maior em familiares de 1º grau. A prevalência desta patologia entre pais e filhos é de 3% se a mãe for afetada e 6% se for o pai. Pacientes com este tipo de DM, são especialmente susceptíveis a complicações microvasculares, como neuropatia, retinopatia e nefropatia e também doenças coronárias e arteroesclerose, mas estas são menos comuns (Kidambi *et al.*, 2008). Os portadores de diabetes mellitus tipo 1, desenvolvem a patologia normalmente quando são jovens e é lhes geralmente diagnosticado antes da adolescência (Kidambi *et al.*, 2008).

A diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), antigamente designada de “Diabetes não insulino-dependente” resulta de um defeito progressivo da secreção de insulina acompanhada frequentemente de resistência à insulina, isto é, existe uma diminuição da resposta dos tecidos alvos aos níveis circulatórios normais de insulina. Níveis esses de insulina que o pâncreas não consegue produzir. Os tecidos alvo, em indivíduos diabéticos, necessitam então, de níveis superiores de insulina circulatória, para que ocorra uma resposta normal (como por exemplo: captação de glucose pelos músculos, libertação de ácidos gordos), criando assim um estado de hiperinsulinemia.

O mecanismo base da resistência à insulina ainda não foi totalmente caracterizado, e são apontadas como múltiplas, as alterações que são necessárias para provocar essa resistência. Em muitos indivíduos obesos, a resistência à insulina é compensada pelo aumento da produção de insulina, que pode ocorrer se existir um aumento da massa celular beta mas em aproximadamente 1/3 dos obesos existe uma diminuição da massa celular beta causada pelo significativo aumento da apoptose destas células, tornando

este indivíduos incapazes de compensar o estado de resistência à insulina. Posto isto, tanto a DM tipo 1 como a tipo 2 são negativamente afetadas pela morte das células beta, resultando numa inadequada produção de insulina. É por esta razão que a classificação com base na dependência de insulina foi abandonada (Graves *et al.*, 2006). Em relação à predisposição genética, esta é ainda mais evidente que na DM tipo 1, quase 40% dos diabéticos tipo 2 tem pelo menos um progenitor que também possui esta condição. O risco de desenvolver este tipo de DM, quando se tem um parente em 1º grau de parentesco é de 5 a 10 vezes superior aos casos em que indivíduos que associem factor idade e peso mas sem historial familiar de diabetes. Alguns grupos étnicos e raciais são mais propensos a desenvolver esta condição, sobretudo Afro-americanos, Latino-americanos, Nativos americanos, Americanos asiáticos, ilhéus do pacífico (Kidambi *et al.*, 2008). Este tipo é considerado como um distúrbio dos adultos, com o seu aparecimento por volta dos 40 anos e frequentemente associada a fatores como excesso de peso e obesidade (Matthews, 2002; Kidambi *et al.*, 2008; American Diabetes Association, 2013).

Atualmente, esta distinção feita por idades, já não é linear, pois crianças obesas ou com excesso de peso, são diagnosticadas com DM tipo 2 e adultos, mais velhos, magros recebem um diagnóstico de DM tipo 1 (Kidambi S *et al.*, 2008).

A diabetes gestacional (DMG), é caracterizada por intolerância à glucose, diagnosticada durante a gravidez, em mulheres que não possuíam esta condição previamente (Kidambi *et al.*, 2008). A verdadeira DMG, é resolvida no período pós parto, contudo mais de 50% das mulheres que tiveram DMG têm o risco de desenvolver DM tipo 2 durante o resto da vida, logo a DMG é vista como um prenúncio para o desenvolvimento da DM num período tardio da vida. A sua patofisiologia é idêntica à da DM tipo 2, com disfunção das células- β , que são incapazes de responderem à necessidade de níveis aumentados de insulina, associada à resistência à insulina durante a gravidez. Uma pequena parte destas mulheres, pode desenvolver DM tipo 1 pela primeira vez durante a gravidez, o que dá ênfase à ligação entre gravidez e doenças imunitárias (Kidambi *et al.*, 2008). O seu diagnóstico é importante, no sentido de prevenir o desenvolvimento da DM tipo 2 e anormalidades fetais através da ajuda da paciente na monitorização dos níveis glicémicos (Kidambi *et al.*, 2008).

Por último existem as formas específicas de diabetes que podem dever-se, a defeitos genéticos na ação da insulina, a doenças do pâncreas exócrino (ex. fibrose cística) ou também a induzida por fármacos ou químicos (exs. tratamento do HIV/AIDS,

transplante de órgãos) (Matthews, 2002; Kidambi *et al.*, 2008; American Diabetes Association, 2013).

Os sinais e sintomas observados em pacientes diabéticos estão descritos na tabela 1.

Sinais e sintomas da Diabetes mellitus		
Principais	Poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso	Resultado direto do estado de hiperglicemia e consequente desequilíbrio osmótico
Menos frequentes	Fraqueza, fadiga, prurido	

Tabela 1. Sinais e sintomas associados à Diabetes mellitus. Adaptado de Soskolne *et al.*, 2001

Complicações

O que caracteriza a Diabetes mellitus é a ação inadequada/ ausente da insulina nos tecidos alvos. A sua ação nesses tecidos é específica e única.

As complicações da DM tipo 1, resultam de alterações microvasculares, ou seja alterações ao nível das arteríolas e pequenos vasos sanguíneos. Em relação à DM tipo 2, tanto alterações macro como microvasculares contribuem para as suas complicações.

As alterações microvasculares envolvem a disfunção endotelial local e isquemia tecidual. São responsáveis pela retinopatia, que é a causa major de cegueira no mundo; pela neuropatia, que é dolorosa e envolve a perda das sensações de dor e tátil, com subsequente risco de desenvolver neuroartropatias e úlceras como resultado de trauma e por fim são também responsáveis pela nefropatia, que é a causa major de falência renal e realização de diálise e estão implicadas também na cardiomiopatia (Kidambi *et al.*, 2008).

As alterações macrovasculares são responsáveis pela arteriosclerose que afeta a maioria das artérias (em particular artérias coronárias, artérias carótidas e vascularização dos membros inferiores) e podem originar enfartes do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (tabagismo, HTA e dislipidemia). Os processos arterioscleróticos podem causar a morte em menos de 20 % dos pacientes com DM tipo 1 e em 80% dos pacientes com DM tipo 2 (Kidambi *et al.*, 2008). (ver anexo V)

A DM tem vindo a ser associada a um grande número de desordens orais. A associação entre a DM e a doença periodontal tem recebido muito atenção nos últimos tempos, sendo a complicação ao nível da cavidade oral com maior evidência. A doença

periodontal está associada à hiperglicemia; quanto mais fraco for o controlo glicémico, maior será o risco de desenvolver doença periodontal (Soskolne *et al.*, 2001). Em 1993, LÖE, propôs considerar a doença periodontal como a 6ª complicação da Diabetes, sendo as outras cinco: retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença cardiovascular e doença vascular periférica (LÖE, 1993; Soskolne *et al.*, 2001).

Para além desta, outras condições também parecem estar associadas, como (a) o desenvolvimento de lesões de cárie, embora não exista uma associação específica entre estas duas patologias, sabe-se que os indivíduos com DM tipo 2 estão frequentemente associados a excesso de peso, obesidade e a ingestão calórica rica em hidratos de carbono, é portanto expectável que tenham uma maior exposição a alimentos cariogénicos e sabe-se também que indivíduos diabéticos possuem menor fluxo salivar que consequentemente é um factor de risco para o desenvolvimento do processo carioso, (b) a presença de disfunção salivar, sensação de boca seca e xerostomia são frequentemente encontradas nestes pacientes, (c) patologias da mucosa oral, tais como, líquen plano, estomatite aftosa recorrente também tem sido observadas, contudo nem todos os estudos observam esta associação, (d) infeções orais, a infeção por *Cândida*, que tem como factor de risco a diminuição do fluxo salivar e por último (e) alterações no paladar e de outros neurosensores, esta associação também não é consensual entre os investigadores (Matthews, 2002; Lamster *et al.*, 2008). (ver anexo VI)

Critérios de diagnóstico

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou os parâmetros de diagnóstico para a Diabetes estabelecidos pela American Diabetes Association (ADA). Não sendo possível através de um único teste laboratorial com resultado anormal estabelecer o diagnóstico, qualquer resultado positivo deve ser confirmado em dias diferentes. Em Janeiro de 2013, os critérios de diagnóstico da Diabetes foram revistos e estão descritos no quadro (ver anexo VII) (American Diabetes Association, 2013).

C. Relação Doença periodontal – Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus como fator de risco da Doença periodontal

A diabetes mellitus é considerada um importante fator de risco para a doença periodontal (Oliver *et al.*, 1994; Genco, 1996). A importância da diabetes como fator de risco tornou-se evidente nos anos 90 através da realização de um grande número de estudos seccionados-cruzados e longitudinais na população dos índios Pima (LÖE,

1993; Taylor et al., 1996). Vários estudos longitudinais, revisões sistemáticas e meta-análises foram realizados com o objetivo de comparar/ verificar, a extensão e a severidade da doença periodontal em pacientes diabéticos face a pacientes não diabéticos. Vários demonstraram que aumenta a susceptibilidade, influencia o desenvolvimento e a progressão da periodontite, constituindo um verdadeiro fator de risco para a doença periodontal (Taylor, 2001; Preshaw *et al.*, 2011). Segundo uma revisão realizada por Taylor em 2001, sobre os estudos que estudam a doença periodontal com sendo uma complicação da diabetes e o efeito da terapia periodontal no controlo glicémico. Observou que 44 de 48 estudos, publicados desde 1960, indicaram que indivíduos diabéticos tem um aumento da prevalência, extensão e severidade da doença periodontal. Bjelland *et al.*, em 2002, verificaram que a incidência de periodontite é semelhante entre pacientes diabéticos bem controlados e não diabéticos, mas aumenta em pacientes não controlados com DM tipo 1 ou tipo 2. Segundo um estudo do NHANES III (US National Health and Nutrition Examination Survey), concluíram que indivíduos com níveis de HbA1c > 9% apresentam maior prevalência de periodontite severa quando comparados com indivíduos não diabéticos (Tsai *et al.*, 2002). Khader *et al.*, 2005, realizaram uma meta-análise para avaliarem a associação entre a diabetes mellitus e a doença periodontal através da comparação da extensão e severidade da doença periodontal entre diabéticos e não diabéticos. A partir dos parâmetros periodontais analisados, verificaram que os indivíduos diabéticos apresentam maior prevalência e maior severidade da doença periodontal em comparação com indivíduos não diabéticos. Taylor *et al.*, 2008, verificaram que a diabetes e um baixo controlo glicémico, são um fator de risco para a doença periodontal.

No entanto, mesmo em indivíduos com bom controlo glicémico, alguns continuam a evidenciar uma situação de doença periodontal severa. O que sugere que em alguns pacientes, a DM tem a capacidade de induzir alterações metabólicas que vão causar uma diminuição na resposta do hospedeiro face à destruição tecidular e que estas alterações não são apenas reversíveis com o controlo glicémico, estando também associadas à susceptibilidade individual e à presença de dislipidémia presente essencialmente em pacientes com DM tipo 2 (Preshaw *et al.*, 2011). Garg em 1992, observou que a maioria dos pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente atinge níveis normais de lipoproteínas plasmáticas com a terapia insulínica intensiva. No entanto, em pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependente, a dislipidémia geralmente

persiste apesar de um bom controle glicêmico. Tanto na DM tipo 1 como na tipo 2, a hiperglicemia é frequentemente acompanhada por dislipidemia. Esta última manifesta-se por níveis elevados de LDL, triglicéridos e ácidos gordos polinsaturados ômega -6 devido à disfunção do metabolismo lipídico que por sua vez é causada pela resistência à insulina que diminui a atividade da enzima 6- desaturase. Os metabólitos resultantes da atividade desta enzima são componentes fundamentais da estrutura da membrana celular que conseqüentemente afeta a função celular também. As propriedades físicas e químicas das membranas são em maior parte determinadas pela natureza dos ácidos gordos e da dupla camada de fosfolípidos, afetando os receptores e operações entre célula-enzimas. Foi demonstrado que a diabetes induz alterações na fluidez das membranas modulando a função das proteínas de membrana, provavelmente diminuindo a função/ homeostase celular. A alteração no metabolismo lipídico e dislipidemia parecem afetar vários tipos de células sendo responsáveis pelo desenvolvimento de algumas complicações da diabetes. Um controle eficaz da glicemia resulta numa melhoria nos níveis lipídicos séricos anormais para indivíduos com DM tipo 1 enquanto que para DM tipo 2 a dislipidemia persiste independentemente do controle glicêmico (Lacopino, 2001).

A maioria da literatura foca-se na DM tipo 2 como fator de risco da doença periodontal, talvez por ambas se desenvolverem por volta dos 40- 50 anos de idade, porém a DM tipo 1 também aumenta o risco de periodontite (Preshaw *et al.*, 2011). Segundo Lalla *et al.*, 2007, através de um estudo realizado com 350 crianças diabéticas (6-18 anos) e com 350 controles não diabéticas. A proporção de locais com periodontite foi superior nas crianças diabéticas (> 20% vs 8%). Logo todos os pacientes diabéticos têm um alto risco de desenvolverem periodontite (Preshaw *et al.*, 2011).

Efeitos da Diabetes nos tecidos periodontais

A evidência clínica e epidemiológica que estabelece a associação entre a Diabetes mellitus, quer tipo 1 quer tipo 2, e os seus efeitos adversos sobre as estruturas periodontais, demonstra a existência de uma maior prevalência e severidade da progressão da doença periodontal. Esta associação foi vastamente revista desde os anos 60 até aos dias de hoje (Lacopino, 2001; Preshaw *et al.*, 2011). Tendo sido inclusive considerada a 6ª complicação da Diabetes no início dos anos 90 (LÖE, 1993), contudo só em 2003 é que a ADA reconheceu que as anomalias no metabolismo lipoproteico, a

hipertensão e a doença periodontal são frequentemente encontradas em indivíduos diabéticos (Preshaw *et al.*, 2008, 2011). A associação entre estas duas patologias resulta de dois possíveis mecanismos: 1) Através de uma relação causal direta, em que as complicações da diabetes agem como modificadores da expressão da doença periodontal; ou então, 2) Através da presença de uma susceptibilidade genética para cada uma das doenças; ou ambas (Grossi *et al.*, 1998). A maioria dos autores defende o primeiro mecanismo, pois existe uma forte evidência que constata que de facto existe um risco aumentado de desenvolvimento da doença periodontal em pacientes diabéticos, através da presença de um estado de resistência à insulina ou ausência da mesma, do qual resulta um estado de hiperglicémia e dislipidémia. A base da relação existente, deve-se à presença de estado de inflamação crónica exacerbada (Grossi *et al.*, 1998). Subjacente a esta, está a presença de citocinas pró-inflamatórias, bactérias e seus produtos na doença periodontal, que são libertados localmente na gengiva e passam para a circulação sistémica atuando em tecidos e órgãos em locais distantes. Em conjunto, as citocinas pró-inflamatórias sistémicas envolvidas na diabetes mellitus entram nos tecidos periodontais agravando o estado periodontal, resultando assim numa relação bidirecional (Taylor *et al.*, 2011). Uma análise do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III confirma o relatado anteriormente, uma prevalência significativamente maior de periodontite em diabéticos do que em não-diabéticos (17,3% versus 9%). A análise dos dados também mostram que a prevalência de diabetes em pacientes com periodontite é o dobro daquela observada em pacientes não-periodontite (12,5% versus 6,3%) e que esta diferença é também estatisticamente significativa (Soskolne *et al.*, 2001).

Taylor em 2001, elaborou uma revisão para avaliar a evidência existente sobre a relação bidirecional entre a diabetes mellitus e a doença periodontal, na literatura publicada entre 1960- 2000, foi reportado que 44 de 48 estudos observacionais, evidenciaram que a diabetes produz efeitos prejudiciais nas estruturas periodontais. Uns anos mais tarde, Chávarry *et al.*, 2009, a partir 49 estudos seccionais cruzados e 8 estudos longitudinais. 27 dos 49, detetaram maior prevalência de doença periodontal em indivíduos diabéticos, com o maior risco para progressão da doença periodontal na DM tipo 2. Concluíram que são necessários mais estudos para confirmar os efeitos da DM tipo 1 na doença periodontal.

Em relação à susceptibilidade genética, constatou-se que ambas apresentam uma forte componente hereditária, porém nenhuma das duas está associada a uma única mutação

genética mas sim a várias, sendo portanto consideradas doenças poligénicas. Esta hipótese é suportada pelos mecanismos imunitários comuns envolvidos na patogénese de ambas; a sua associação com a região HLA- D do cromossoma 6, onde estão presentes genes envolvidos na resposta imunitária. Esta região é responsável por uma resposta exacerbada de libertação de TNF- α e IL-1 β pelos monócitos em pacientes com DM tipo 1 (Soskolne *et al.*, 2001).

A presença de hiperglicémia crónica e a consequente formação de AGEs, são considerados o fator causal major na patogénese das complicações da Diabetes (Taylor *et al.*, 2008). Os distúrbios metabólicos associados à diabetes podem levar a : ativação da via do sorbitol, produção elevada de citocinas, à formação de AGEs, a níveis elevados de PCR e ao aumento de stress oxidativo. A ativação destes mecanismos pode ser especialmente importante nos eventos iniciais associados à inflamação e à apoptose (Graves *et al.*, 2006).

Mecanismos pelos quais a diabetes influencia a doença periodontal

1) Flora patogénica:

A presença de níveis elevados de glucose no fluído crevicular de indivíduos diabéticos poderia favorecer o crescimento de certas espécies bacterianas, que por sua vez induziriam um aumento da susceptibilidade para o desenvolvimento da periodontite e que acelerariam a taxa de progressão da doença (Taylor *et al.*, 2013). Foram então realizados vários estudos no sentido de avaliar se a severidade da doença periodontal em indivíduos diabéticos podia ser explicada pela alteração da flora subgengival (Mealey *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 2013). Em 1989, Sastrowijoto *et al.*, concluíram que o estado periodontal e as espécies bacterianas não diferiam significativamente entre os grupos (HbA1c \leq 7,7% e HbA1c \leq 9,9%) logo o controlo metabólico parece não ter efeito direto sobre a microflora subgengival. A grande maioria dos estudos, revela que a microflora é semelhante em pacientes diabéticos e não diabéticos, não revelando diferenças significativas (Mealey *et al.*, 2006), predominando espécies Gram negativas: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus* e *A. actinomycetemcomitans*. Portanto, aparentemente não existe um efeito significativo da diabetes sobre a microbiota periodontal (Mandell *et al.*, 1992; Tervonen *et al.*, 1994; Sbordone *et al.*, 1995, 1998; Yuan *et al.*, 2001). Mais recentemente, em 2012, Kumar *et al.*, também concluíram que não existem diferenças significativas na microflora subgengival entre indivíduos

diabéticos e não diabéticos. Portanto nestes pacientes, o nível de controlo glicémico não altera a composição da flora subgengival, mesmo quando uma terapia intensiva com insulina é realizada. No entanto, apesar da composição da microflora subgengival ser semelhante, o desenvolvimento da resposta inflamatória é mais precoce e mais exacerbada nos pacientes diabéticos, mesmo com moderado/ bom controlo metabólico (Correia *et al.*, 2010). Devido à ausência de diferenças significativas (Mealey *et al.*, 2006; Chapple *et al.*, 2013; Taylor *et al.*, 2013), é então sugerido que as alterações na resposta imuno-inflamatória do hospedeiro, possam ter uma maior influência sobre a prevalência e severidade da destruição periodontal, que estão aumentadas em pacientes diabéticos (Mealey *et al.*, 2006). As comparações entre os estudos realizados para analisar se existem de facto diferenças na microflora são difíceis devido à grande variedade de protocolos clínicos e laboratoriais utilizados, pela falta de especificação do estado periodontal dos indivíduos envolvidos nos estudos (Thorstensson *et al.*, 1995; Ciantar *et al.*, 2005), ou por falta de apresentação da análise estatística que suporte as conclusões obtidas (Zambon *et al.*, 1988).

2) Células imunitárias:

A função dos PMNs, neutrófilos, monócitos e macrófagos encontra-se alterada em pacientes diabéticos (Mealey *et al.*, 2006; Marchetti *et al.*, 2012; Taylor *et al.*, 2013). As funções de adesão, quimiotaxia e fagocitose estão frequentemente diminuídas, nos neutrófilos e PMNs, o que pode alterar os mecanismos que levam à morte das bactérias presentes na bolsa periodontal e assim, potenciar e perpetuar a destruição periodontal (Mealey *et al.*, 2006; Lindhe *et al.*, 2010; Marchetti *et al.*, 2012). Em 1981, McCullen *et al.*, verificou que em pacientes diabéticos, a presença de uma grande número de bactérias gram negativas, é responsável pela diminuição da função, adesão e sinalização dos PMNs. Num outro estudo verificou-se que os níveis da enzima derivada dos neutrófilos, a β - glucoronidase e do fator quimiotático dos neutrófilos, a IL-8, encontram-se diminuídos no fluido crevicular de pacientes diabéticos tipo 2 com periodontite, quando comparados com indivíduos com periodontite sistemicamente saudáveis (Engebretson *et al.*, 2006). No entanto, a linhagem de células monócito/ macrófago ao contrário dos PMNs, pode exibir uma hiperreactividade em resposta aos antígenos bacterianos (LPS-lipopolissácarido) (Doxey *et al.*, 1998; Taylor *et al.*, 2013). Esta hiperreactividade pode ser explicada através da interação dos AGEs (produtos finais da glicosilação avançada) com os seus receptores (RAGE) na superfície dos monócitos, que induz uma alteração no seu fenótipo e consequente alteração da resposta genética

que por sua vez induz uma maior libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α e PGE₂) por parte destes. Como os macrófagos derivam dos monócitos, também estes vão apresentar alterações no seu fenótipo (Doxey *et al.*, 1998). Salvi *et al.*, 1997a, realizaram um estudo cujo objetivo foi identificar se os padrões de secreção de TNF- α por parte dos monócitos em indivíduos com DM tipo1. A partir de uma amostra de 32 indivíduos, estes foram divididos em 2 grupos, grupo A (gingivite ou doença periodontal ligeira) e grupo B (doença periodontal moderada a severa). O grupo dos diabéticos teve uma produção de TNF- α significativamente mais elevada em resposta ao aumento da *P. gingivalis* quando comparado com o grupo controlo. Estes dados sugerem que o estado diabético resulta num aumento da secreção de TNF- α (aumento de 4,6 vezes), o qual, na presença de bactérias Gram-negativas, está associado a uma expressão da doença periodontal mais severa. Além disso, aproximadamente 40% dos pacientes do grupo B demonstraram um aumento de 62 vezes na secreção do TNF- α em relação aos indivíduos não diabéticos e um aumento de 13,5 vezes em relação aos indivíduos do grupo A. A evidência atual sobre a função alterada dos monócitos em pacientes diabéticos com periodontite é limitada. Estudos clínicos e em animais providenciam alguma evidência sobre a função diminuída dos neutrófilos em situações onde a diabetes e a periodontite se encontram ambas presentes, mas devido à complexidade das funções dos neutrófilos e à diversidade dos protocolos experimentais, é difícil identificar as alterações funcionais precisas e a sua relação com a patogénese (Taylor *et al.*, 2013).

3) Imunoglobulinas:

Alguns estudos demonstraram a existência de concentrações elevadas das imunoglobulinas M, G e A, em indivíduos diabéticos, sobretudo da IgA, que é a que surge com valores mais elevados (Gorus *et al.*, 1998; Gomes *et al.*, 2006). Esta imunoglobulina é um dos componentes imunológicos mais importantes ao nível da cavidade oral. É responsável pela resposta humoral específica, através da inibição da adesão das bactérias à superfície da mucosa e da neutralização das enzimas libertadas pelos microrganismos. A IgA1 é uma subclasse da IgA, que corresponde a 50% da IgA total. Em pacientes diabéticos, encontra-se glicosilada e os seus níveis estão aumentados (Gomes *et al.*, 2006). Esta glicosilação provoca uma alteração na sua conformação, provocando instabilidade na sua conformação, induzindo a agregação da IgA1 em polímeros, com consequente alteração do reconhecimento dos antígenos. Esta glicosilação leva a que a imunoglobulina apresente na sua terminação ácido siálico

associado às cadeias polissacárideas tornando assim o hospedeiro mais susceptível a infecções. Num estudo realizado por Vásquez-Moreno *et al.*, em 2001, verificaram que os níveis da IgA1 estão aumentados em pacientes com DM tipo 2, porém não devido ao aumento da sua produção, mas sim devido à ligação do ácido siálico na terminação das suas cadeias polissacárideas que diminui a sua excreção renal normal (Vásquez-Moreno *et al.*, 2001).

4) Citoquinas pró- inflamatórias: IL6, IL1- β e TNF- α e a Prostaglandina E_2

Pelo facto do fluído crevicular ser um transudado seroso, níveis séricos elevados de mediadores inflamatórios associados à diabetes, também aparecem aumentados no fluído crevicular (Mealey *et al.*, 2006). Na DM tipo 1, estão elevadas em resposta ao processo autoimune, ativando outras citoquinas pró-inflamatórias e consequentemente provoca maior destruição das células- β do pâncreas, na DM tipo 2, devido à grande quantidade de tecido adiposo, vão ser produzidas em larga escala, diminuindo a sensibilidade dos receptores de insulina (D'Aiuto *et al.*, 1998; Nishimura *et al.*, 1998). A maior parte dos estudos realizados focaram-se na periodontite crónica e apenas um número reduzido incluíram a gengivite e a periodontite agressiva e na maioria são estudos transversais, desenhados para avaliar se a diabetes influencia qualitativamente ou quantitativamente o perfil das citoquinas em pacientes com doença periodontal (Taylor *et al.*, 2013).

Em parte, a interação entre os AGEs e o seu receptores RAGE presentes nos tecidos periodontais, explica, o aumento marcado dos níveis de IL-1 β , TNF- α , e PGE₂, no fluído crevicular, observado em pacientes diabéticos em comparação com não diabéticos. Como tal, Lalla *et al.*, 2000b, para testar a hipótese de que a ativação do RAGE contribui para a patogénese da diabetes associada à periodontite, utilizaram ratos diabéticos infetados pelo patógeno periodontal a *P. gingivalis* e administraram sRAGE. (RAGE solúvel, que é o domínio extracelular do receptor que ao ligar-se, bloqueia a interação com o receptor e assim impede a ativação da célula através deste receptor) Verificou-se que o bloqueio do RAGE, diminui a perda óssea de uma forma dose-dependente. Além disso também se observou uma diminuição da produção de citoquinas pró-inflamatórias, TNF- α e IL-6 no tecido gengival, assim como a diminuição dos níveis da metaloproteinases de matriz (MMPs). Observou-se também uma diminuição dos níveis de AGEs gengivais, nos ratos tratados com sRAGE. Através destes resultados, podemos associar o RAGE a respostas inflamatórias exageradas na patogénese da doença periodontal severa observada na diabetes. Salvi *et al.*, 1997a,

realizaram um estudo, já referido anteriormente, cujo objetivo foi identificar os padrões de secreção de TNF- α por parte dos monócitos em indivíduos com DM tipo 1. Os resultados que obtidos, foram que o grupo dos diabéticos teve uma produção de TNF- α significativamente mais elevada em resposta ao aumento da *P. gingivalis* quando comparado com o grupo controlo. Estes dados sugerem que o estado diabético resulta num aumento da secreção de TNF- α (aumento de 4,6 vezes), o qual, na presença de bactérias Gram-negativas, está associado a uma expressão da doença periodontal mais severa. Além disso, aproximadamente 40% dos pacientes do grupo (periodontite moderada a severa) demonstraram um aumento de 62 vezes na secreção do TNF- α em relação aos indivíduos não diabéticos e um aumento de 13,5 vezes em relação aos indivíduos do grupo (gingivite a periodontite leve). Outro estudo realizado por Salvi *et al.*, 1997b, cujo o objetivo foi analisar o fluido crevicular gengival (FCG) e a secreção da prostaglandina monocítica E₂ (PGE₂) e da interleucina 1 β (IL-1 β) num grupo de 39 diabéticos que foram divididos em 2 grupos, em grupo A (gingivite ou doença periodontal leve) e Grupo B (doença periodontal moderada ou severa). Concluíram que os diabéticos tinham níveis significativamente mais elevados no FCG tanto de PGE₂ e IL-1 β em comparação com os controlos não-diabéticos e os níveis eram tanto mais elevados consoante a severidade da doença periodontal. Dentro da população diabética, os níveis de FCG desses mediadores inflamatórios, eram quase 2 vezes superiores no Grupo B em comparação com o Grupo A. Contudo, ainda existe alguma controvérsia sobre se o nível de citocinas inflamatórias presente está, ou não, relacionado com o controlo glicémico (Engebretson *et al.*, 2007; Taylor *et al.*, 2013). Sabemos que tanto em indivíduos com doença periodontal como em indivíduos com diabetes os seus níveis vão estar aumentados (Engebretson *et al.*, 2007) mas por exemplo, num estudo realizado por Engebretson *et al.*, em 2004, indivíduos diabéticos com periodontite, os que tinham níveis de HbA1c > 8%, possuíam no fluido crevicular, níveis de IL-1 β quase o dobro que os pacientes que tinham HbA1c < 8%. Concluíram então que o pobre controlo glicémico está associado a níveis elevados de IL-1 β no fluido crevicular. Estes dados são consistentes com a hipótese de que a hiperglicémia contribui para uma resposta inflamatória exacerbada, e sugere um mecanismo para explicar a associação entre controle glicémico inadequado e destruição periodontal (Engebretson *et al.*, 2004). A permanência de níveis elevados destas citocinas, também tem consequências no fígado, estimulando a libertação de proteínas de fase aguda (PCR) (Grossi, 2001; Chen *et al.*, 2010), desregulação do metabolismo lipídico na DM tipo 2 e também ao nível das

células- β do pâncreas. Assim, a inflamação acentuada e os elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias presentes, existentes nos pacientes diabéticos, são responsáveis pela desregulação do metabolismo dos lípidos, resistência à insulina e complicações vasculares (Grossi, 2001).

Vários dos estudos realizados, são inconclusivos porque comparam diferentes protocolos de tratamento periodontal em pacientes diabéticos e não incluem grupos controle com o mesmo estado periodontal, fazendo com não seja possível identificar a influência da diabetes sobre os mediadores inflamatórios (Iwamoto *et al.*, 2001, 2003; Gomes *et al.*, 2006; Safkan-Seppala *et al.*, 2006; Shin *et al.*, 2010; Surdacka *et al.*, 2011). É possível presumir que as alterações locais de mediadores inflamatórios desempenham um papel mais relevante na periodontite do que as alterações sistêmicas destes. Contudo, a evidência de diferenças quantitativas e qualitativas destes mediadores em pacientes diabéticos é inconsistente (Taylor *et al.*, 2013).

5) MMPs

As metaloproteinases, fazem parte de uma família de proteases, com atividade hidrolítica de proteínas extracelulares, como o colagénio e a elastina. De acordo com os critérios funcionais e estruturais podem ser classificadas em 4 grupos consoante o substrato sobre o qual atuam; as collagenases (MMP-1, MMP-8 e MMP-13), as gelatinases (MMP-2 e MMP-9), as estromalisinas e as metaloproteínas de membrana (Kindt *et al.*, 2002). A collagenase (MMP-8) é libertada pelos neutrófilos, tem como função a degradação de proteínas, como a elastina e o colagénio que são constituintes do tecido conjuntivo. Existe no fluído crevicular de pacientes com doença periodontal e apresenta-se em concentrações mais elevadas em pacientes com doença periodontal associada à diabetes. Logo um aumento da sua produção e atividade produz um aumento da destruição e consequentemente da progressão da doença periodontal (Mealey *et al.*, 2006; Tervonen *et al.*, 2007; Marchetti *et al.*, 2012). O aumento dos seus níveis também pode ser explicado em parte pela interação dos AGEs com os seus receptores RAGE, pois segundo um estudo realizado por Lalla *et al.*, em 2000b, em que utilizaram ratos diabéticos infetados pelo patógeno periodontal a *P. gingivalis* e administraram sRAGE. Verificou-se uma diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, TNF- α e IL-6 no tecido gengival, assim como a diminuição dos níveis da metaloproteinases de matriz (MMPs) Porém, no que diz respeito a estudos realizados, são relativamente poucos os que investigaram possíveis alterações nos níveis das MMPs em pacientes diabéticos. (Taylor *et al.*, 2013) Collin *et al.*, 2000, estudaram os níveis

salivares e as atividades das MMPs 8 e 9 em 45 pacientes diabéticos tipo 2 com HbA1c \approx 8,7%. Os resultados obtidos permitiram estabelecer uma correlação entre maior profundidade sondagem e maior IPH com níveis mais elevados de MMP-8. Salvi *et al.*, 2010, realizaram um estudo para analisar no FCG, os níveis de biomarcadores (IL-1 β , IL-8, MMP-8 e MMP-9) e a distribuição microbiana a partir de amostras de indivíduos com diabetes tipo 1 versus indivíduos saudáveis sem diabetes durante a gengivite experimental. Concluíram que os níveis de IL-1 β e MMP-9 estavam aumentados nos indivíduos diabéticos em comparação com os não diabéticos.

6) Proteínas de fase aguda (PCR)

A proteína C-reativa é uma proteína produzida pelos hepatócitos, adipócitos, entre outras células e como já foi referido anteriormente a sua produção pode ser estimulada pelas citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogénese da doença periodontal, que por sua vez se encontram aumentadas nos pacientes diabéticos, potenciando assim maior produção desta proteína (Grossi, 2001; Karima *et al.*, 2005). É o principal mediador da fase aguda, constituindo um marcador inflamatório sistémico (Karima *et al.*, 2005). O aumento dos níveis desta proteína estão associados a alterações da função proteica e da expressão genética de diversas células, resultando na sua disfunção (King, 2008). Também estas proteínas, para além dos neutrófilos, são responsáveis pelas grandes libertações de radicais livres de oxigénio, contribuindo assim para um maior stress oxidativo e consequente perpetuação do estado inflamatório, aumentando assim o risco e a severidade da doença periodontal em indivíduos diabéticos (Karima *et al.*, 2005). Existe uma associação entre os níveis séricos desta proteína com os níveis de perda inserção, profundidade de sondagem e perda óssea, num estudo realizado por Chen *et al.*, em 2010, através da análise de indivíduos com DM tipo 2, com bom controlo glicémico, foram divididos em grupos consoante a profundidade de sondagem para comparar os níveis de TNF- α e PCR presentes. Os resultados obtidos permitiram verificar uma correlação entre a profundidade de sondagem e maiores níveis de HbA1c e de PCR.

7) Alteração na cicatrização

Os níveis aumentados da perda de inserção e óssea presentes em indivíduos diabéticos com doença periodontal podem dever-se a alterações no turnover do tecido conjuntivo e ósseo. A presença de uma cicatrização alterada, diminuída e atrasada, é um fenómeno comum nos indivíduos diabéticos, vários estudos já demonstraram a associação entre a cicatrização alterada e a presença de hiperglicémia (Loder, 1988; Inaba *et al.*, 1999).

Deve-se a um conjunto de eventos sobre a atividade celular devido à formação dos AGEs resultantes da hiperglicémia (Lindhe *et al.*, 2010). A hiperglicémia está associada com a ativação da via do polyol, que leva à formação de AGEs e à ativação da fosfolipase C, a níveis mais elevados de expressão de TNF- α , à potenciação de proteína quinase C e a um maior stress oxidativo (Gugliucci, 2000). A formação de ROS (radicais de oxigénio), TNF- α e AGEs resultantes do estado de hiperglicémia, podem afetar a reparação ou a resposta aos patógenos periodontais, diretamente atuando sobre as células osteoblásticas e fibroblásticas, inibindo a proliferação das células osteoblásticas, diminuindo a produção de colagénio, atrasando o processo de cicatrização, formação reduzida de novo osso e o novo osso com propriedades mecânicas diminuídas (HE *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2004), ou indiretamente, através da promoção da inflamação e apoptose das células produtoras de matriz (Graves *et al.*, 2006; Mealey *et al.*, 2006; Hesham *et al.*, 2006).

A alteração da função e diminuição dos fibroblastos e osteoblastos deve-se à formação de radicais livres, de AGEs e de níveis aumentados de apoptose celular (Lindhe *et al.*, 2010). Esta alteração vai induzir alterações quer ao nível do colagénio quer a nível ósseo. Portanto, não só ocorre uma diminuição da produção de colagénio, como o que é produzido, apresenta defeitos de remodelação, com entrecruzamento deficiente das suas fibras, tornando-o assim, mais susceptível à rápida degradação por parte das MMPs (Mealey *et al.*, 2006), que por sua vez, como já foi referido anteriormente, encontram-se aumentadas nestes pacientes (Lalla *et al.*, 2000b).

Em contraste, o colagénio existente fica com entre-cruzamento das duas fibras reforçado na presença das AGEs, diminuindo a sua solubilidade, formando-se assim macromoléculas de colagénio estáveis que se vão acumulando nos tecidos devido à sua resistência à degradação enzimática normal e ao turnover tecidual. Experiências em seres humanos e em animais diabéticos têm mostrado que o colagénio ao longo do tempo torna-se menos solúvel, mais estável à desnaturação induzida pelo calor, mais glicosilado e mais modificado pelos produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) (Monnier *et al.*, 1996). Este colagénio alterado vai-se acumulando nas paredes dos grandes vasos, espessando as paredes dos vasos e estreitando os lúmens. Adicionalmente este colagénio vascular modificado pelos AGEs tem alta afinidade para lipoproteína de baixa densidade (LDL) o que vai causar a acumulação desta nas paredes dos vasos, contribuindo assim para o aparecimento das alterações arterioscleróticas, características das complicações macrovasculares da diabetes (Schmidt *et al.*, 1999).

As membrana basais das células endoteliais também acumulam macromoléculas de colagénio modificado pelos AGEs, o que por sua vez pode resultar no aumento da espessura da membrana basal na microvasculatura, alterando o transporte normal através das membranas (Schmidt *et al.*, 1999). Dado que o colagénio é o principal constituinte do periodonto, estas alterações no seu metabolismo vão obrigatoriamente provocar alterações no processo de reparação, atrasando a cicatrização dos tecidos, tornando o processo inflamatório crónico, no espaço periodontal (Mealey *et al.*, 2006). Em relação à função alterada e ao número diminuído dos osteoblastos, vão provocar uma diminuição no turnover ósseo. Os níveis aumentados de perda óssea, observados em pacientes diabéticos, parecem estar associados a alterações no metabolismo do tecido conjuntivo. Existindo um desequilíbrio entre a reabsorção e neoformação (Mealey *et al.*, 2006).

8) Apoptose:

A apoptose consiste na morte celular programada. É desencadeada por diversos sinais e é caracterizada por alterações morfológicas bem definidas. Trata-se de um mecanismo responsável pela remoção de células indesejadas em desenvolvimento, tornando-se um meio de prevenir a autoimunidade, intervindo assim na resposta protetora do hospedeiro (Graves *et al.*, 2006). A apoptose parece desempenhar um importante papel nas complicações da diabetes. São vários os mecanismos através dos quais a diabetes pode induzir a apoptose:

1) promove a apoptose dos fibroblastos e osteoblastos. O aumento da taxa de apoptose dos fibroblastos pode ser explicada pelo aumento dos níveis da caspase-3 ativada. Assim a reparação atrasada dos tecidos danificados pela infeção pode dever-se, em parte, aos níveis aumentados da caspase-3 induzidos pela diabetes que aumentam a taxa de apoptose destas células e consequentemente diminuindo-as em número. A evidência direta que a apoptose induzida pela diabetes desempenha um papel funcional na limitação da reparação é comprovada por estudos em que a resposta à infeção bacteriana é melhorada quando é utilizado o bloqueador da caspase-3, impedindo a apoptose (Graves *et al.*, 2006). O desequilíbrio existente entre a reabsorção e neoformação pode dever-se em parte à apoptose da células produtoras de novo osso. (He *et al.*, 2004) Liu *et al.*, 2004, verificaram que a apoptose de fibroblastos em ratos diabéticos era mais elevada quando comparados com grupo controlo. Sugeriram também que este aumento da apoptose dos fibroblastos deve-se ao aumento dos níveis da caspase-3 ativada.

2) aumento da apoptose através da ativação de receptores de citocinas com “death domains”, como o receptor TNF-1 (TNFR1) ou fas. A diabetes está associada à expressão de ambos TNF e fas/ ligando fas (Graves. D et al. 2006). Alikhani *et al.*, 2005, uma das inúmeras funções do TNF- α é a ativação do fator nuclear NF κ B. Este por sua vez é responsável pela expressão de genes importantes para vários processos biológicos. A sua ativação ocorre quando o TNF se liga ao seu receptor TNFR1, que induz a ligação da proteína TRADD associada ao “death domain”, da proteína de interação do receptor (RIP) e do factor 2 associado ao TNFR (TRAF2), que culmina então na ativação do NF κ B. Contudo o efeito apoptótico acontece quando este se liga ao seu receptor TNFR1, que através da TRADD consegue recrutar a proteína associada ao Fas com “death domains”, a FADD, que por sua vez vai ativar as caspases 8,3.

3) através das citocinas, a IL-1 ou Interferão- δ , podem promover a apoptose, apesar de os seus receptores não possuírem “death domains”, alteram a expressão de genes pró-apoptóticos (Graves *et al.*, 2006; Hesham *et al.*, 2006) ou através da estimulação da produção de radicais livres (Graves *et al.*, 2006).

4) os AGEs também podem induzir a apoptose, diretamente através da ativação da caspase, ou indiretamente, induzindo o stress oxidativo ou a expressão de genes pró-apoptóticos (Graves *et al.*, 2006).

9) Hiperglicémia:

Os níveis glicémicos elevados característicos destes pacientes também se refletem no fluído crevicular em indivíduos diabéticos (Mealey *et al.*, 2006). A hiperglicémia é a base dos distúrbios que induzem o maior risco, taxa de progressão e severidade da doença periodontal em indivíduos diabéticos e esses efeitos são executados a partir de 3 vias principais: 1) via do sorbitol; 2) via proteína quinase C e; 3) Via glicosilação atuando de forma direta e indireta (Gugliucci, 2000; Lalla *et al.*, 2000a; King, 2008). De forma direta, níveis elevados de glucose vão ativar a via do sorbitol (poliol), aumentando os níveis quer de sorbitol, quer de frutose através do enzima aldose redutase, que em condições normoglicémicas, tem baixa afinidade para com a glucose, produzindo níveis baixos de substrato (Gugliucci, 2000; Lalla *et al.*, 2000a). O sorbitol em excesso, vai originar alterações no metabolismo energético celular, no equilíbrio osmótico, na integridade membrana- célula e sobre outras funções celulares. Trata-se de um possível mecanismo através do qual a hiperglicémia pode prejudicar a função e a estrutura das células (Gugliucci, 2000). Para além disso, na reação de formação do sorbitol é utilizado como co enzima, o NADPH, que é partilhado com outras reações, nomeadamente na

redução da glutathione, que é um potente anti-oxidante e na síntese de óxido nítrico, que é um importante vasodilatador na microcirculação (Gugliucci, 2000). Portanto, é de esperar que se houver muita formação de sorbitol, estas duas últimas reações vão estar diminuídas, ocorrendo um desequilíbrio entre agentes anti-oxidantes/ oxidantes e aumento da vasoconstrição e consequente diminuição do suprimento sanguíneo na microcirculação (Gugliucci, 2000). Este desequilíbrio vai então induzir o aumento de ROS e consequente aumento do stress oxidativo. O stress oxidativo parece desempenhar um papel importante na etiopatogenia da diabetes. Outro mecanismo direto ativado pela hiperglicémia, consiste na alteração da atividade da proteína quinase C (PKC), sobretudo na isoforma- β . Esta proteína, regula várias funções vasculares, através da modulação da actividade enzimática, da fosfolipase A_2 e da Na^+/K^+ ATPase, ou da expressão de genes dos componentes da matriz extracelular (Gugliucci, 2000; Lalla *et al.*, 2000a). Uma via para o desenvolvimento das lesões vasculares provocadas pela diabetes envolve a ativação do diacilglicerol (DAG)- PKC, vários processos induzem a maior formação de DAG, como o stress oxidativo e os AGEs, esta estimulação na produção de DAG ativa a isoforma da PKC, sobretudo a isoforma β (King, 2008). Quando surge uma alteração na atividade desta, surgem alterações vasculares na retina, na circulação vascular renal, contração, permeabilidade e na proliferação celular (Gugliucci, 2000; King, 2008). A ativação da PKC aumenta a produção de proteínas de matriz, ativa leucócitos e as células endoteliais e a sua proliferação, ativa citocinas, o TGF- β , o VEGF, a endotelina e a angiogénese (King, 2008). Estando este mecanismo associado ao desenvolvimento da retinopatia e nefropatia diabéticas (Gugliucci, 2000; Lalla *et al.*, 2000a; King, 2008). De forma indireta, é feita através da glicosilação não enzimática (Gugliucci, 2000; Lalla *et al.*, 2000a). Esta glicosilação consiste na ligação da glucose a proteínas circulantes sem existir a intervenção de enzimas. Depende apenas da concentração de glucose. O aumento crónico da glucose conduz à formação de produtos finais de glicosilação não enzimática (AGEs). Estes produtos levam a diferentes complicações atuando a diferentes níveis. A HbA1c (hemoglobina glicosilada) é utilizada como um índice de controlo da glicemia (Gugliucci, 2000). Esta reacção é proposta como uma teoria para explicar as complicações da diabetes e será discutida no ponto seguinte.

10) AGEs:

Os AGEs são produzidos fisiologicamente pelo organismo e vão se acumulando com a idade, porém em condições de hiperglicémia ou aumento do stress oxidativo, os seus níveis aumentam significativamente. A hiperglicémia possui efeitos agudos e crónicos,

um dos efeitos crônicos importantes resulta da formação dos AGEs (Taylor *et al.*, 2013). Formam-se a partir de níveis elevados de açúcar presentes e oxidam os lípidos no sangue (Taylor *et al.*, 2008). Resultam de reações de glicosilação não enzimática, que se traduz na adição de açúcares (hexoses) nas cadeias polipeptídicas, nos lípidos ou nos ácidos nucleicos (Kuo *et al.*, 2008; Marchetti *et al.*, 2012). A reação de glicosilação foi descoberta pela primeira vez por Maillard em 1912 (Gugliucci, 2000). Nos humanos este processo foi demonstrado em primeiro na hemoglobina mas a maioria das proteínas podem ser afetadas por este tipo de reação (Gugliucci, 2000). Os AGEs provocam efeitos deletérios no organismo, e pelo facto de serem resistentes à digestão proteolítica, são difíceis de serem eliminados e como tal tendem a acumular-se, expressando os seus efeitos nefastos (Marchetti *et al.*, 2012). A confirmação de que a atividade dos AGEs também se manifesta ao nível do periodonto é comprovada pela presença elevada dos seus receptores neste compartimento (Schmidt *et al.*, 1996, 1999; Gugliucci, 2000; Taylor *et al.*, 2008; Marchetti *et al.*, 2012). São encontrados no periodonto, e ocorre um aumento de 50% do mRNA para o RAGE nos tecidos gengivais em pacientes com diabetes tipo 2, quando comparado com indivíduos não diabéticos (Schmidt *et al.*, 1996, 1999).

A ligação dos AGEs aos receptores RAGE dos monócitos vai promover a transcrição do fator nuclear Kappa B (NF- κ B), que por sua vez vai induzir uma alteração fenotípica destrutiva nos monócitos resultando no aumento da produção de TNF- α , PGE₂ e IL-1 β (Gugliucci, 2000; Lalla *et al.*, 2000a; Taylor *et al.*, 2008). O aumento da produção das citocinas pró-inflamatórias é crítico para o processo de formação de lesões arterioscleróticas nos grandes vasos sanguíneos. Para além disso, a interação dos AGEs-RAGE nos monócitos também vai estimular o stress oxidativo. Schmidt *et al.*, em 1996, demonstraram, o aumento do stress oxidativo na gengiva de pacientes diabéticos devido à acumulação de AGEs. Vários estudos demonstraram que é esta interação entre os AGEs e seus receptores RAGE nos tecidos periodontais que explica em parte os níveis aumentados nos fluido crevidular de citocinas pró- inflamatórias em pacientes diabéticos quando comparados com não diabéticos (Engebretson *et al.*, 2004).

Em relação à sua interação com os fibroblastos, a síntese, maturação e turnover do colagénio vai estar alterada em pacientes diabéticos como resultado, entre outros, da formação de AGEs que vão atuar diretamente sobre as células fibroblásticas provocando diminuindo a produção de colagénio, ou indiretamente, através da promoção da

inflamação e apoptose das células produtoras de matriz (Lalla *et al.*, 2000a; Graves *et al.*, 2006; Mealey *et al.*, 2006).

O bloqueio do RAGE uma limitação da resposta inflamatória, acelerando a cicatrização e facilitando a angiogênese (Lalla *et al.*, 2000b; Taylor *et al.*, 2008). Em relação à função alterada e ao número reduzido de osteoblastos, vão provocar uma diminuição no turnover ósseo. Os níveis aumentados de perda óssea, observados em pacientes diabéticos, parecem estar associados a alterações no metabolismo do tecido conjuntivo. Existindo um desequilíbrio entre a reabsorção e neoformação (Mealey *et al.*, 2006). Alterações dos níveis da glicolização do colagénio do tecido ósseo aparentemente, afetam, o turnover ósseo, de tal forma, que a formação do tecido ósseo é reduzida com elevados níveis de AGEs presentes. Este efeito tem sido também associado à alteração da diferenciação osteoblástica e apoptose das células produtoras de matriz extracelular (Mealey *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 2013).

Portanto os AGEs têm capacidade de atrasar o processo de cicatrização diretamente atuando sobre as células osteoblásticas e fibroblásticas, inibindo a proliferação das células osteoblásticas, formação reduzida de novo osso e o novo osso com propriedades mecânicas diminuídas, diminuição da produção de colagénio atrasando o processo de cicatrização (HE *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2004), ou indiretamente, através da promoção da inflamação e apoptose das células produtoras de matriz (Graves *et al.*, 2006; Mealey *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 2008). A apoptose induzida pelos AGEs pode ser feita de duas formas, ou através da ativação das caspases ou através do aumento do stress oxidativo (Alikhani *et al.*, 2005; Graves *et al.*, 2006).

Os AGEs têm também a capacidade de induzirem o aumento do stress oxidativo através da produção de ROS com subseqüentes alterações nas células endoteliais (Lalla *et al.*, 2000a). A interação dos AGEs com o receptor RAGE das células endoteliais, vai induzir um aumento na produção das moléculas de adesão celular- 1; aumento na permeabilidade vascular dos capilares, aumento da produção de IL-6 e esta interação está associada ao desenvolvimento de lesões vasculares (Gugliucci, 2000; Lalla *et al.*, 2000a; Taylor *et al.*, 2008). As membrana basais das células endoteliais também acumulam macromoléculas de colagénio modificado pelos AGEs, o que por sua vez pode resultar no aumento da espessura da membrana basal na microvasculatura, alterando o transporte normal através das membranas (Schmidt *et al.*, 1999).

Os níveis de AGEs têm sido correlacionados com a duração da diabetes, com as complicações da diabetes e com o controlo glicémico. Melhorias no controlo glicémico

demonstraram uma redução na formação das AGEs (Mealey *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 2013).

Efeitos da doença periodontal na Diabetes

A maioria da literatura que investigou os mecanismos existentes entre a diabetes mellitus e a doença periodontal focou-se sobretudo no impacto que a diabetes exerce sobre a patogénese da doença periodontal, existindo relativamente poucos mecanismos suportados por evidência sobre o impacto da doença periodontal na diabetes mellitus. A maioria das investigações clínicas realizadas demonstram claramente um impacto da inflamação existente na doença periodontal no estado diabético e nas suas complicações, (Taylor, 2001; Taylor *et al.*, 2013) por exemplo, estudos que demonstraram que a periodontite está associada a um controlo glicémico baixo (Taylor *et al.*, 1996, 2001; Collin *et al.*, 1998) e através da realização do tratamento periodontal observa-se uma melhoria no controlo glicémico e consequentemente diminuição dos valores de HbA1c (Kiran *et al.*, 2005; Moeintaghavi *et al.*, 2012). O que sugere que a resolução da inflamação periodontal após o tratamento resulta na diminuição dos níveis de mediadores inflamatórios localmente e consequentemente redução destes na circulação sistémica (D' Aiuto *et al.*, 2004; Taylor *et al.*, 2013). Então, em conjunto com a evidência substancial que demonstra a diabetes mellitus como um fator de risco para uma saúde periodontal precária, a evidência epidemiológica e clínica existente até à data, suporta também que a infeção periodontal afeta negativamente o controlo glicémico em pacientes diabéticos, contribuindo assim para o aumento do risco do aparecimento das complicações da diabetes (Grossi, 2001; Taylor *et al.*, 2001, 2008; Mealey *et al.*, 2006; Offenbacher *et al.*, 2009; Borgnakke *et al.*, 2013). Porém nem todos os autores reportaram uma melhoria do controlo glicémico após tratamento periodontal (Jones *et al.*, 2007; Santos *et al.*, 2009). Em estudos que envolvem só tratamento mecânico, só se observou melhoria nos parâmetros clínicos, ao seja não provocam alterações no controlo glicémico, enquanto estudos que associavam ATB sistémicos com terapia mecânica obtiveram uma melhoria quer nos parâmetros clínicos quer no controlo glicémico (Grossi *et al.*, 1996, 1997, 2001; Lamster *et al.*, 2001; Taylor, 2001). São então necessários estudos mais rigorosos e controlados em populações variadas para que se consiga estabelecer de facto que o tratamento das infeções periodontais pode influenciar e contribuir para um melhor controlo glicémico e assim diminuir o risco de desenvolvimento de complicações associadas à diabetes

(Grossi, 2001; Mealey *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 2008; Offenbacher *et al.*, 2009; Borgnakke *et al.*, 2013; Engebretson *et al.*, 2013).

Mecanismos pelos quais a doença periodontal influencia a Diabetes (como fator de risco)

Na literatura existente até à data, a evidência sugere que o efeito da periodontite na diabetes mellitus, se manifesta de duas formas; 1) no aumento da resistência à insulina, sobretudo em relação à DM tipo 2, e, consequentemente no agravamento do controlo glicémico do indivíduo diabético; 2) na melhoria do controlo glicémico após realização da terapia periodontal (Grossi *et al.*, 1996).

Está descrito que as infeções bacterianas e virais agudas são conhecidas por aumentar a resistência à insulina em indivíduos não diabéticos (Sammalkorpi *et al.*, 1989; Yki-Jarvinen *et al.*, 1989). Uma condição que persiste, durante semanas a meses, após resolução dessas infeções. Vários fatores têm sido implicados no desenvolvimento da resistência à insulina nestes casos, tais como; stress, febre, catabolismo, níveis hormonais elevados, antagonistas da insulina, como a hormona de crescimento, cortisol e o glucagon (Grossi *et al.*, 1996), esta resistência vai então conduzir ao desenvolvimento de estados de hiperglicémia e hiperinsulinémia (Kuo *et al.*, 2007). Logo as infeções periodontais crónicas, caracterizadas pela presença de microrganismos Gram negativos, em pacientes diabéticos, têm a capacidade de aumentar a resistência à insulina e em consequente reduzir o controlo glicémico (Grossi *et al.*, 1996, 2001; Mealey *et al.*, 2006). A resistência à insulina, potenciada pela doença periodontal, deve-se à resposta inflamatória que ocorre nos tecidos periodontais, através de um número de citocinas pró inflamatórias, incluindo o TNF- α , IL-6 e IL-1 β , que antagonizam o efeito da insulina. Estas citocinas alcançam a corrente sanguínea através da microcirculação periodontal e assim afetam tecidos e órgãos em regiões distantes, constituindo um reservatório de produção local de mediadores inflamatórios (Grossi, 2001; Mealey *et al.*, 2006; Lamster *et al.*, 2008; Taylor *et al.*, 2008; Colombo *et al.*, 2011). Adicionalmente têm demonstrado ter efeitos no metabolismo da glucose e dos lípidos, em particular após infeções agudas (Taylor *et al.*, 2008). A respeito do TNF- α , tem sido demonstrado que este interfere com o metabolismo lipídico e que é um antagonista da insulina (Grossi, 2001; Lamster *et al.*, 2001; Colombo *et al.*, 2011). Já em relação à IL-6 e IL-1, também foi demonstrado que antagonizam a ação da insulina, embora os mecanismos pelos quais exercem essa ação ainda não estão totalmente

esclarecidos. Esta evidência demonstra que as doenças periodontais não só têm efeitos locais como também efeitos sistêmicos que ultrapassam o espaço periodontal (Grossi *et al.*, 1996, 2001; Mealey *et al.*, 2006). Estes efeitos sistêmicos, muitas vezes imperceptíveis na maioria dos indivíduos, num indivíduo susceptível, com uma condição sistêmica pré-existente, pode afetar negativamente essa condição (Grossi *et al.*, 1996, 2001; Lamster *et al.*, 2001).

No que diz respeito à melhoria do controle glicêmico após realização do tratamento periodontal, além da procura sobre se realmente esta terapêutica é eficaz na melhoria do controle glicêmico também se investiga para saber se a utilização coadjuvante de ATB's ou agentes antissépticos, local ou sistemicamente, em indivíduos diabéticos, torna mais eficaz o tratamento periodontal (Grossi *et al.*, 1996, 1997, 2001; Mealey *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 2008). Alguns estudos apostaram na utilização de tetraciclina como terapia co-adjuvante do tratamento periodontal (Grossi *et al.*, 1996, 1997). As tetraciclina para além do seu efeito anti-microbiano, possuem também um efeito modulatório na resposta do hospedeiro através da supressão da atividade das collagenases, reabsorção óssea e MMPs e diminuição do nível de proteínas glicolisadas em ratos com DM tipo 2. A utilização de tetraciclina e seus derivados como terapia coadjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico, em pacientes diabéticos com doença periodontal começou a ser estudada (Grossi *et al.*, 1996). Posto isto, a utilização da doxiciclina pode ter duplo efeito benéfico; 1) ATB com espectro eficaz para contra a maioria dos patógenos periodontais, atingindo concentrações no fluido crevicular 7 a 10 vezes superiores aos níveis séricos, tornando-se assim um coadjuvante importante na diminuição dos patógenos periodontais e, 2) é um potente modulador da resposta do hospedeiro à infecção periodontal, inibe a glicolização não enzimática de proteínas extracelulares e possivelmente tem o mesmo efeito na glicolização da hemoglobina (Grossi *et al.*, 1996, 2001). Alguns estudos realçaram o patógeno periodontal, *P. gingivalis*, como um patógeno-alvo no tratamento periodontal (Grossi *et al.*, 1997). Segundo Grossi em 2001, os efeitos do tratamento periodontal no controle metabólico é dependente do tipo de terapia utilizada. O tratamento mecânico com terapia co-adjuvante de ATBs é eficaz na redução da infecção subgingival pela *P. gingivalis*, com concomitante melhoria do controle metabólico em pacientes diabéticos com baixo controle glicêmico e que a utilização de ATBs sistêmicos é eficaz no tratamento da infecção periodontal e apresenta 2 benefícios para pacientes diabéticos; 1) reduz localmente sinais e sintomas da doença periodontal e, 2) melhoria do estado diabético.

Contudo mais estudos são necessários com ATBs locais e sistêmicos pois os sistêmicos não são isentos de efeitos adversos, nomeadamente a indução de resistência antibiótica. Na literatura existente existe maior evidência em relação ao tratamento periodontal não cirúrgico e até à data não existe evidência suficiente, que suporte melhores resultados quando são utilizados agentes terapêuticos coadjuvantes com o tratamento não cirúrgico (Mealey *et al.*, 2006; O'Connell *et al.*, 2008; Taylor *et al.*, 2008). O papel do tratamento periodontal no controlo glicémico, consiste na permissa que através da redução da inflamação periodontal e dos mediadores pró-inflamatórios se obtem a restauração da sensibilidade à insulina, resultando assim numa melhoria do controlo glicémico (Mealey *et al.*, 2006). Porém, segundo Watts, os efeitos do tratamento periodontal podem ser mascarados por condições psicológicas do paciente, pelo facto de ter participado num estudo clínico, esta condição é designada por efeito de “Hawthorne”. Este efeito pode ocorrer quando uma variável comportamental é afetada por um fator que não está diretamente relacionado a ela. A ênfase na saúde pessoal em estudos periodontais, principalmente quando a diabetes é realçada, pode ter efeito na compliance dos pacientes no seu regime de controlo metabólico. (Watts, 2006) A desregulação dos níveis periféricos de citocinas é uma característica de condições pré-diabetes, tanto para a DM tipo 1 como para a tipo 2. Portanto é possível que de facto a inflamação periodontal possa ter impacto no estado diabético (Taylor *et al.*, 2013). Contudo, nos estudos transversais efetuados deparamo-nos com estudos, que não suportam o aumento dos níveis séricos dos mediadores inflamatórios em pacientes com DM tipo 2 com periodontite quando comparados com os grupos controlo (Takeda *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2010; Kardesler *et al.*, 2010b), outros não nos fornecem evidência devido à falta de grupos controlo nos estudos (Wolf, 1977; Sastrowijoto *et al.*, 1990; Safkan- Seppala *et al.*, 1992; Iwamoto *et al.*, 2001; Campus *et al.*, 2006), ou comparam grupo de diabéticos com grupo saudável com o mesmo tipo de intervenção (Westfelt *et al.*, 1996; Tervonen *et al.*, 1997; Christgau *et al.*, 1998; Faria- Almeida *et al.*, 2006) ou têm um período de follow-up inferior a 3 meses (Aldridge *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 1996). Estudos longitudinais parecem ser mais relevantes, por exemplo um estudo demonstrou o aumento dos níveis de HbA1c num período de 5 anos em pacientes com periodontite eram superiores nos indivíduos com níveis superiores de PCR, sugerindo assim uma interação entre a doença periodontal e a inflamação sistémica (Demmer *et al.*, 2010).

III. Conclusão

Após a revisão da literatura existente, é possível constatar a existência de uma forte associação bidirecional entre estas duas patologias, em que a diabetes e a doença periodontal estão diretamente associadas e que o tratamento periodontal pode providenciar efeitos benéficos em indivíduos diabéticos.

Vários foram os mecanismos revistos, através dos quais foi demonstrado que a diabetes mellitus, quer tipo 1 quer tipo 2, aliada a um baixo controlo glicémico, tem a capacidade não só de aumentar a susceptibilidade como também de potenciar e prolongar a resposta inflamatória, provocando uma maior destruição das estruturas periodontais com consequente aumento da severidade da doença periodontal em indivíduos diabéticos mal controlados. Porém, mesmo em indivíduos com bom controlo metabólico, alguns também demonstram estes factos. O que sugere que em alguns indivíduos, a diabetes mellitus tem a capacidade de induzir alterações metabólicas que promovem uma diminuição na resposta do hospedeiro face à destruição tecidual. Tornando evidente que a diabetes se trata de um verdadeiro fator de risco para a doença periodontal por intermédio de um mecanismo central que resulta da superexpressão dos AGEs associada a um estado de hiperglémia crónica. Embora a grande maioria da literatura existente se tenha focado nos mecanismos pelos quais a diabetes influencia a doença periodontal, alguns mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos. São necessários estudos mais rigorosos, com amostras maiores e variadas, com grupos controlo com indivíduos não diabéticos mas com a mesma severidade de doença periodontal dos indivíduos testados e mais estudos prospectivos.

Em relação ao impacto da doença periodontal na diabetes mellitus, é sugerido que possa ser exercido de duas formas: 1) a infeção e inflamação existente na doença periodontal provoca um aumento da resistência à insulina com consequente diminuição do controlo glicémico e aumento dos valores de HbA1c e aumenta a probabilidade de aparecimento das complicações associadas à diabetes. Estando subjacente à permissa de que infeções bacterianas e virais aumentam a resistência à insulina em indivíduos não diabéticos; 2) a terapia periodontal está associada à erradicação da infeção e inflamação provenientes da doença periodontal, restaurando a sensibilidade à insulina e assim promovendo uma melhoria no controlo metabólico dos pacientes diabéticos. Na literatura existente, a maioria dos estudos focaram-se na terapia periodontal não cirúrgica, sendo este tipo de terapia que possui maior evidência, contudo ainda existe

controvérsia face à melhoria do controle glicêmico após realização do tratamento periodontal e até à data não existe evidência suficiente, que suporte melhores resultados quando são utilizados agentes terapêuticos coadjuvantes, como os antibióticos. Contudo esta parte da relação bidirecional ainda foi pouco focada e estudada, ainda existe muita controvérsia sobre a relevância clínica e os efeitos da terapia periodontal neste tipo de paciente. Sendo necessários mais estudos, estudos mais rigorosos, controlados e longitudinais e realizados em populações variadas.

Em suma, o diagnóstico e prevenção da doença periodontal são fundamentais nestes pacientes, os cuidados orais e periodontais minuciosos devem ser realizados em todos os pacientes diabéticos, inclusive em crianças, independentemente do controle glicêmico.

IV. Bibliografia

1. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 295- 300.
2. Al-Zahrani M, Bissada N, Borawskit E. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003; 74: 610-615.
3. Aldridge J, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 271-5.
4. Alikhani M, Alikhani Z, Graves D. FOXO1 functions as a master switch that regulates gene expression necessary for tumor necrosis factor- induced fibroblast apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry.* 2005; 280: 12096-12102.
5. Alikhani Z, Alikhani M, Boyd C, Nagao K, Trackman P, Graves D. Advanced glycation end products enhance expression of pro- apoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. *The journal of Biological Chemistry.* 2005; 280: 12087-12095.
6. Alpagot T, Silverman S, Lundergan W, Bell C, Chambers D. Crevicular fluid elastase levels in relation to periodontitis and metabolic control of diabetes. *J periodontol res.* 2001; 36: 169-174.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2013. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1-74.
8. Andersen C, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Relationship between periodontitis and diabetes: lessons from rodent studies. *J Periodontol.* 2007; 78: 1264-1275.
9. Andriankaja O, Barros S, Moss K, Panagakos K, DeVizio W, Beck J, Offenbacher S. Levels of Serum Interleukin (IL-6) and Gingival Crevicular Fluid of IL-1b and Prostaglandin E2 Among Non-Smoking Subjects With Gingivitis and Type 2 Diabetes. *J Periodontol.* 2009; 80: 307-316.
10. Araya V, Pavez V, Perez C, Gonzalez F, Colombo A, Aguirre A, Schiattino A, Aguillón J. Ex vivo lipopolysaccharide (LPS)-induced TNF- α , IL-1 β , IL-6 and PGE2 secretion in whole blood from Type 1 diabetes mellitus patients with or without aggressive periodontitis. *Eur. Cytokine Netw.* 2003; 14:128–133.

11. Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999; 4: 1-6.
12. Bascones-Martínez. A, Muñoz-Corcuera. M, Noronha. S , Mota. P, Bascones-Ilundain. C, Campo-Trapero. J. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14: 680-685.
13. Borgnakke W, Ylostalo P, Taylor G, Genco R. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol*. 2013; 84: 135- 152.
14. Bourguignon L, Ramez M, Gilad E, Singleton P, Man M, Crumrine D, Elias P, Feingold K. Hyaluronan-CD44 interaction stimulates keranocyte differentiation, lamelar body formation/ secretion, and permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigate Dermatology*. 2006; 126: 1356- 1365.
15. Campus G, Salem A, Sacco G, Maida M, Cagetti M, Tonolo G. Clinical effects of mechanical periodontal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes research and Clinical Praticce*. 2007; 75: 369- 369.
16. Chaffee B, Weston S. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010; 81: 1708-1724.
17. Chapple I, Genco R and behalf of working group 2 of the joint EFP/ AAP workshop. Dabetes and periodontal diseases: consensos report of the joint EFP/AAP worshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013; 84: 106-112
18. Chávarry N, Vettore M, Sansone C, Sheiham A. The Realtionship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A meta- analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7: 107-127.
19. Chen L, Wei B, Li J, Liu F, Xuan D, Xie B, Zhang J. Association of Periodontal Parameters With Metabolic Level and Systemic Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes. *J Periodontol*. 2010; 81: 364-371.
20. Christgau M, Palitzsch K-D, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non- surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological and immunologic results. *J Clin Periodontol*. 1998; 25: 112-124.

21. Ciantar M, Gilthorpe M, Hurel S, Newman H, Wilson M, Spratt D. Capnocytophaga spp. In Periodontitis Patients Manifesting Diabetes Mellitus. J Periodontol. 2005; 76: 194-203.
22. Collin H, Sorsa T, Meurman J, Niskanen L, Salo T, Ronka H, Konttinen Y, Koivisto A, Uusitupa M. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Periodontal Research. 2000; 35: 259-265.
23. Collin H, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Narhi V, Markkanen H, Koivisto A. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J Periodontol. 1998; 69:962-966.
24. Colombo N, Shirakashi D, Chiba F, Coutinho M, Ervolino E, Garbin C, Machado U, Sumida D. Periodontal Disease Decreases Insulin Sensitivity and Insulin Signaling. J Periodontol. 2012; 83: 864- 870.
25. Correia D, Alcoforado G, Mascarenhas P. Influência da Diabetes Mellitus no Desenvolvimento da Doença Periodontal. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2010; 51: 167-176.
26. Cutler C, Shinedling E, Nunn M. Association between periodontitis and hyperlipidemia: Cause or effect? J Periodontol. 1999; 70: 1554-1560.
27. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti M. Short-term effects of intensive Periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. J DENT RES. 2005; 84: 269-273.
28. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett P, Ready D, Tonetti M. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with the reduction in serum inflammatory markers. J DENT RES. 2004; 83: 156- 160.
29. Demmer R, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs D Jr, Wallaschofski H, Nauck M, Volzke H, Kocher T. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). Diabetes Care. 2010; 33:1037-1043.
30. Doxey D, Nares S, Park B, Trieu C, Cutler C, Lacopino A. Diabetes- induced impairment of macrophage cytokine release in a rat model: potential role of serum lipids. Life Sci. 1998; 63: 1127-1136.

31. Engebretson S, Chertog R, Niclwls A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumor necrosis factor- α in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*. 2007; 34: 18-24.
32. Engebretson S, Hey- Hadavi J, Ehrhardt F, Hsu D, Celenti R, Grbic J, Lamster I. Gingival crevicular fluid levels of IL-1 β and glicemic control. *J Periodontol*. 2004; 75: 1203-1208.
33. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2013; 84: 153-163.
34. Engebretson S, Vossughi F, Hey-Hadavi J, Emingil G, Grbic J. The influence of diabetes on gingival crevicular fluid beta-glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol*. 2006; 33: 784-790.
35. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and Metabolic Changes After Conventional Treatment of Type 2 diabetic Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2006; 77: 591- 598.
36. Garg A. Lipid- lowering therapy and macrovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992; 41: 111-115.
37. Genco R, Grossi S, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes and periodontal infections. *J Periodontol*. 2005; 76: 2075-2084.
38. Genco R. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 1996; 67: 1041- 1049.
39. Giannobile W, Al-Shammari K, Sarment D. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontol* 2000. 2003;31:125-34.
40. Gomes M, Rodrigues F, Afonso-Cardoso S, Buso A, Silva A, Favoreto S, Souza M. Levels of immunoglobulin A1 and Messenger RNA for interferon and tumor necrosis factor α in a total saliva from patients with diabetes mellitus type 2 with chronic periodontal disease. *J Periodont Res*, 2006; 41: 177-183
41. Goova M, Li J, Kislinger T, Qu W, Lu Y, Bucciarelli L, Nowygrod S, Wolf B, Caliste Z, Yan S, Stern D, Schimdt A. Blokada of receptor for advanced glycation end- products restores effective wound healing in diabetic mice. *American Journal of Pathology*. 2001; 159: 513-525.

42. Gorus F, Vandeealle C, Winnock F, Lebleu F, Keymeulen B, Van der Auwera. Increased prevalence of abnormal immunoglobulin M, G, and A concentrations at clinical onset of insulin- dependente diabetes mellitus: a registry-based study. The Belgian Diabetes Registry. 1998; 16: 50-59.
43. Graves D, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman P. Diabetes- enhanced inflammation and Apoptosis- Impact on Periodontal Pathology. J Dent Res. 2006; 85: 15- 21.
44. Grossi S, Genco R. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship. Ann Periodontol. 1998; 3: 51-61.
45. Grossi S, Skrepcinski F, DeCaro T, Robertson D, Ho A, Dunford R, Genco R. Treatment of Periodontal Disease in Diabetics Reduces Glycated Hemoglobin. J Periodontol. 1997; 68: 713- 719.
46. Grossi S, Skrepcinski F, DeCaro T, Zambom J, Cummins D, Genco R. Response to Periodontal Therapy in Diabetics and Smokers. J Periodontol. 1996; 67: 1094- 1102.
47. Grossi S. Treatment of Periodontal Disease and Control of Diabetes: An Assessment of the Evidence and Need for Future Research. Ann Periodontol. 2001; 6: 138-145.
48. Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. JAOA. 2000; 100: 621-634.
49. Hart C, Kornman K. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000. 1997; 14: 202-215.
50. HE H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld L, Graves D. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bactéria stimulated bone loss. Endocrinology. 2004; 145(1): 447-452.
51. Hesham A, Al-Mashat, Kandru S, Liu R, Behl Y, Desta T, Graves D. Diabetes enhances mRNA levels of proapptotic genes and caspase activity, wich contribute to impaired healing. 2006. Diabetes; 55: 487-495.
52. Inaba M, Nishizawa Y, Mita K, Kumeda Y, Emoto M, Kawagishi T, Ishimura E, Nakatsuka K, Shioi A, Morii H. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with type 2 diabetes. Osteoporos Int. 1999; 9: 525-531.

53. Iwamoto Y, Nischimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- α but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2003; 74: 1231- 1236.
54. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y. The Effect of Antimicrobial Periodontal Treatment on Circulating Tumor Necrosis Factor- α and Glycated Hemoglobin Level in Patients With Type 2 Diabetes. *J Periodontol*. 2001; 72: 774-778.
55. Jones J, Miller D, Wehler C. Does periodontal treatment care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol*. 2007; 34: 46- 52.
56. Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane D. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2010; 81: 24-33.
57. Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH et al. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol*. 2005; 78: 862-870.
58. Khader Y, Daoud A, El-Qaderi S, Alkafajei A, Batayha W. Periodontal Status of Diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2006; 20: 59-68.
59. Kidambi S, Patel S. Diabetes Mellitus: Considerations for Dentistry. *JADA*. 2008; 139: 8-18.
60. Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Imunologia de Kuby*. Revinter. 2002 4th ed.
61. King G. The role of inflammatory Cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol*. 2008; 79: 1527- 1534.
62. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan M. The Effect of improved periodontal health on metabolic control type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 266-272.
63. Kumar V, Kumar K, Gafoor A, Santhosh V. Evaluation of subgingival microflora in diabetic and nondiabetic patients. *J Contemp Dent Pract*. 2012; 13: 157-62.

64. Kuo L, Polson A, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter- relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health*. 2008; 122: 417- 433.
65. Lacopino A. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease : recente concepts involving serum lipids. *J Periodontol*. 2000; 71: 1375- 1384.
66. Lacopino A. Periodontitis and Diabetes Interrelationships: Role of Inflammation. *Ann Periodontol*. 2001; 6: 125-137.
67. Lalla E, Cheng B, Lal S. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol*. 2007; 34: 294-298.
68. Lalla E, Lamster I, Drury S, Fu C, Schmidt A. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol* 2000. 2000a; 23: 50-62.
69. Lalla E, Lamster I, Feit M et al. Blokada of RAGE supresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest* 2000b; 105: 1117-1124.
70. Lamster I, Lalla E, Borgnakke W, Taylor G. The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus. *JADA*. 2008; 139: 19-24.
71. Lamster I, Lalla E. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: Discussion, Conclusions, and Recommendations. *Ann Periodontol*. 2001; 6: 146-149.
72. Leonardi R, Loreto C, Caltabiano R, Caltabiano C. Immunolocalization of CD44s in human teeth. *Acta histochemica*. 2006; 108: 425-429.
73. Lindhe J, Lang. N, Karring. T. Tratado de Periodontologia Clinica e Implantologia Oral. Guanabara Koogan. 2010. 5ed.
74. Liu R, Desta T, HE H, Graves D. Diabetes Alters the response to bactéria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrinology*. 2004; 145(6): 2997-3003
75. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 232: 210-216.
76. LÖE H. Periodontal Disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16: 329-334.
77. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld L, Graves D. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2003; 144:346-52.

78. Lucarini G, Ziw A, Aspriello SD, Ferrante L, Tosco E, Lo Muzio et al. Involvement of vascular endothelial growth factor, CD 44 and CD133 in periodontal disease with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2009;23: 63-72.
79. Mandell R, DiRienzo J, Kent R, Joshipura K, Haber J. Microbiology of healthy and diseased periodontal sites in poorly controlled insulin dependent diabetics. *Journal of Periodontology*. 1992; 63: 274-279.
80. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tetè S, Baldini A, Tecco S, Marzo G. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition and Metabolism*. 2012; 9: 1-13.
81. Mathur A, Michalowicz B, Castillo M, Aeppli D: Interleukin 1-alpha, interleucine 8 and interferon alfa levels in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res*. 1996; 31: 489- 485.
82. Matthews D. The Relationship Between Diabetes and Periodontal Disease. *J Can Dent Assoc*. 2002; 68: 161-164.
83. McMullen J, Van Dyke E, Horoszewicz HU, Genco R. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J. Periodontology*. 1981; 52: 167-173 .
84. Mealey B, Oates T. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 2006; 77: 1289- 1303.
85. Moeintaghavi A, Arab H, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled trial. *Australian Dental Journal*. 2012; 79:31-37
86. Monnier V, Glomb M, Elgawish A, Sell D. The mechanism of cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes* 1996; 45-67.
87. Moreno V, Candia M, Robles- Burguefio M. Hypersialylated macromolecular serum immunoglobulin A in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2001; 34: 35-41.
88. Naguib G, Al Mashat H, Desta T, Graves D. Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 87-92 .
89. Nishimura F, Takahashi K, Kurthara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal Disease as a Complication of Diabetes Mellitus. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 20-29

90. O'Connell P, Taba Jr M, Nomizo A, Freitas M, Suaid F, Uyemura S, Trevisan G, Novaes Jr A, Souza S, Palioto D, Grisi M. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol*. 2008; 79: 774- 783.
91. Offenbacher S, Beck J, Moss K, Mendoza L, Paquette D, Barrow D, Couper D, Stewart D, Falkner K, Grham S, Grossi S, Gunsolley J, Madden T, Maupome G, Trevisan M, Van Dyke T, Genco R. Results from the Periodontitis and Vascular events (PAVE). Study: A pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*. 2009; 80: 190-201.
92. Oliver R, Ternoven T. Diabetes- A Risk Factor for Periodontitis in Adults?. *J Periodontol*. 1994; 65: 530-538.
93. Preshaw P, Alba A, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2011; 55: 21-31.
94. Preshaw P. Diabetes and periodontal disease. *International dental jornal*. 2008; 58: 237-243.
95. Preshaw P. Periodontal Disease and diabetes. *Journal of Dentistry*. 2009; 37: 575-584.
96. Rocha M, Nava L, Vázquez de la Torre C, Sánchez- Márin F, Garay- Sevilla M, Malacara J. Clinical and Radiological Improvement of Periodontal Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Alendronate: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Periodontol*. 2001; 72: 204-209
97. Safkan-Seppala B, Sorsa T, Tervahartiala T, Beklen A, Kontinen Y. Collagenases in gingival crevicular fluid in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*. 2006; 77: 189-194.
98. Safkan-Seppala M, Ainamo J. Periodontal conditions in insulin- dependente diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 1992; 19: 24-29.
99. Sakallioglu E, Aliyev E, Lutfioglu M, Yavuz U, Acikgoz G. Vascular endotelial growth factor (VEGF) levels of gingival and gingival crevicular fluid in diabetic and systemically healthy periodontitis patients. *Clinical Oral Investigations*. 2007; 11: 115-120 .
100. Salvi G, Collins J, Yalda B, Arnold R, Lang N, Offenbacher S. Monocytic TNF- alfa secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1997a;24: 8-16 .

101. Salvi G, Collins J, Yalda B. Inflammatory mediator response as a potencial risk marker for periodontal diseases in insulin- dependente diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* 1997b; 68: 127- 135.
102. Salvi G, Franco L, Braun L, Lee A, Rutger Persson G, Lang N, Giannobile W. Pro-inflammatory biomarkers during experimental gingivitis in patients with type 1 diabetes mellitus: a proof-of-concept study. *Journal of Clinical Periondology.* 2010; 37: 9-16.
103. Salvi G, Kandylaki M, Troendle A, Persson G, Lang P. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J Periodontol.* 2005; 32: 310-316.
104. Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med.* 1989; 225: 15-19.
105. Santos V, Lima J, Mendonça A, Maximo M, Faveri M, Duarte P. Effectiveness of Full- Mouth Scaling and Root Planning in Treating Chronic Periodontitis in Subjects With Type 2 Diabetes. *J Peridontol.* 2009; 80; 1237- 1245.
106. Sastrowijoto S, Hillemans P, van Steenbergen T, deGraff J, Abraham-Inpijn L. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol.* 1989; 16: 316-322.
107. SastroWijoto S, Ven Der Veiden U, van Steenbergen T, Hart A, deGraff J, Abraham-Inpijn L. Improved metabolic control, clinical periodontal status and subgingival microbiologyin insulin- dependent diabetes mellitus. Propective study. *J clin Periodontol.* 1990; 17: 233- 242.
108. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia R, Iacono V. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin- dependente juvenile diabetics: a 3 years longitudinal study. *Journal of Periodontology.* 1998; 69: 120-128
109. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia R, Tenore A, Iacono V. Periodontal status and selected cultivable anaerobic microflora of insulin- dependente juvenile diabetics. *Journal of Periodontology.* 1995; 66: 452-461
110. Schmidt A, Weidman E, Lalla E. Advanced glycation end products (AGEs) induce oxidant stress in the gingival tissue: a potencial mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res.* 1996; 31: 508- 515.

111. Schmidt A, Yan S, Wautier J, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products. A mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 1999; 84: 489- 497 .
112. Seppala B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue long term insulin- dependent diabetes. *J periodontol.* 1997; 68: 1237- 1245 .
113. Shin D, Park J, Suh J, Lee J. The expressions of inflammatory factors and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase- 2 in human chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Periodontology.* 2010; 40: 33-38.
114. Smith G, Greenbaum C, Johnson B, Rutger G. Short-term Responses to Periodontal Therapy in Insulin- Dependent Diabetic Patients. *J Periodontol.* 1996; 67: 794-802.
115. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes Factos e Números. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2012.
116. Soskolne W, Klinger A. The Relationship Between Periodontal Diseases and Diabetes: An Overview. *Ann Periodontol.* 2011; 6: 91-98.
117. Steffens J, Reinke S, Muñoz M, Santos M, Pilatti G. Influencia de la enfermedad periodontal en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión de la literatura. *Rev Med Chile.* 2010; 128: 1172- 1178.
118. Surdacka A, Ciezka E, Piorunska- Stolzmann M, Wender- Ozegowska E, Korybalska K, Kawka E, Kaczmarek E, Witowski J. Relation of salivary antioxidant status and cytokine levels to clinical parameters of oral health in pregnant women with diabetes. *Archives of oral biology.* 2011; 56: 428-436.
119. Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M. Subgingival microflora and antibodies response against periodontal bacteria of young Japanese. *J Int Acad Periodontol.* 2001; 3: 104-11.
120. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, Nomura M, Ainamo A. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *Journal of Periodontology.* 2006; 77: 15-20.
121. Taylor G, Borgnakke W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases.* 2008; 14: 191-203.
122. Taylor G. Bidirectional Interrelationships Between Diabetes and Periodontal Diseases: An Epidemiologic Perspective. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 99-112.

123. Taylor J, Preshaw P, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2013; 84: 113-134.
124. Taylor R, Burt B, Becker M, Genco R, Shlossman M, Knowler W, Pettitt D. Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 1996; 67: 1085-1093.
125. Teeuw W, Gerdes V, Loos B. Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2010; 33: 421-427.
126. Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol.* 1997; 24: 505-510.
127. Tervonen T, Oliver R, Wolff L, Bereuter J, Anderson L, Aepli D. Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of diabetes mellitus. *Journal of Periodontology.* 1994; 21: 1085-1093.
128. Thorstensson H, Dahlen G, Hugoson A. Some suspected periodontopathogens and serum antibodies response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *Journal of Clinical Periodontology.* 1995; 22: 449-458.
129. Tervonen T, Raunio T, Knutilla M, Karttunen R. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 377-383.
130. Tsai C, Hayes C, Taylor G. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002; 30: 182-192.
131. Unlu E, Guneri, Hekimci JM, Yesilbek B, Boyacioglu H. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *Journal of Periodontology.* 2003; 74: 181-187.
132. Watts T. Periodontal Treatment and Glycemic Control in Diabetic Patients: the Problem of a Possible Hawthorne Effect. *J DENT RES.* 2006; 85: 294-295.
133. Westfelt E, Rylander H, Blohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The Effect of periodontal therapy in diabetics. *J Clin Periodontol.* 1996; 23: 92-100.
134. Willershausen-Zönnchen B, Lemmen C, Hamm G. Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 1991; 18: 190-195.

135. Wolf J. Dental and periodontal conditions in diabetes mellitus. A clinical and radiographic study. Proceedings of the finnish dental society. 1977; 73: 1- 56
136. Yki-Järvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkilä EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 69: 317-23.
137. Yuan K, Chang C, Hsu P, Sun H, Tseng C, Wang J. Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin- dependente diabetes mellitus and non diabetes mellitus by polymease chain reaction. Journal of Periodontal Research. 2001; 36: 18-24.
138. Zambon J, Reynolds H, Fisher J, Shlossman M, Dunford R, Genco R. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin- dependente diabetes mellitus. Journal of Periodontology. 1988; 59: 23-31.

V. Anexos

Anexo I

Tabela 1. Classificação das doença periodontais. Adaptado de Armitage *et al.*, 1999

Classificação das Doenças Periodontais	
I. Doenças gengivais	i) Induzidas por placa ii) Não induzidas por placa
II. Periodontite Crónica	
III. Periodontite Agressiva	
IV. Periodontite como manifestação de doenças sistémicas	i) Genéticas ii) Hematológicas
V. Doenças periodontais necrosantes	i) GUN ii) PUN iii) Estomatite ulcerativa necrosante iv) Noma
VI. Abscessos do periodonto	
VII. Periodontite associada a lesões endodônticas	
VIII. Deformidades e condições de desenvolvimento ou adquiridas	

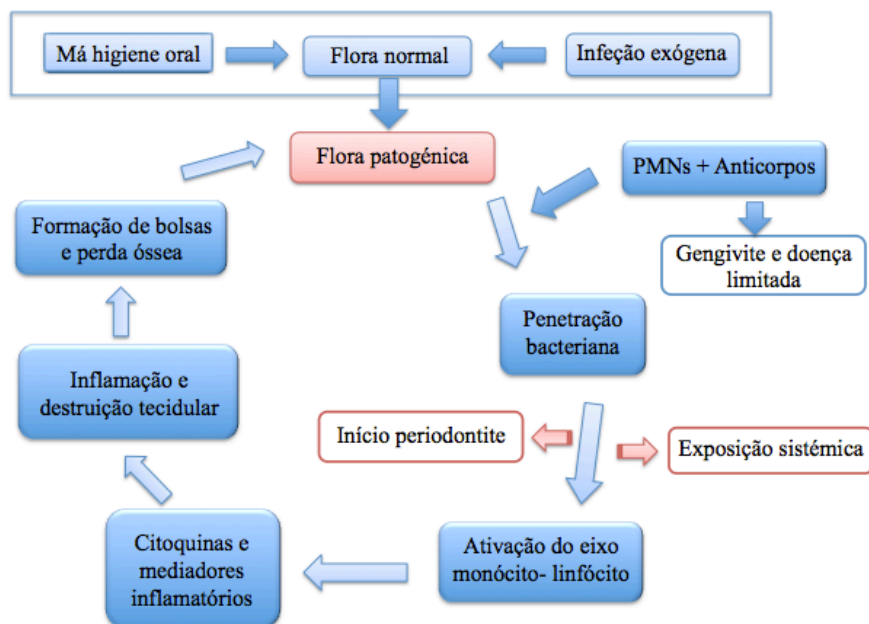
Anexo II

Tabela 2. Fatores etiológicos da doença periodontal. Adaptado de Lindhe *et al.*, 2010

Fatores etiológicos	
Primários	Secundários
Placa bacteriana	Locais Facilitam a acumulação e dificultam a remoção da placa bacteriana
	a) Tártaro/ Cálculo
	b) Fatores iatrogénicos
	c) Malposição dentária
	d) Ausência gengiva queratinizada
	e) Ausências dentárias
	f) Movimento ortodôntico
	Sistémicos Condicionam uma resposta alterada por parte do tecido gengival à presença de placa bacteriana
	a) Imunossupressão
	b) Medicação sistémica
	c) Aumento das hormonas sexuais em circulação

Anexo III

Esquema 1. Modelo da etiopatogênese da doença periodontal. Adaptado de Offenbacher *et al.*, 1996



Anexo IV

Tabela 3. Classificação dos tipos de Diabetes mellitus. Adaptado de Kidambi *et al.*, 2008.

Tipos de DM	Etiologia
DM tipo 1	Destruição autoimune das células beta do pâncreas.
DM tipo 2	Resistência à insulina com deficiência relativa de insulina
DM gestacional	Secundária à resistência à insulina e deficiência relativa durante a segundo semestre de gravidez
DM monogénica	Muito rara, deficiência de gene específico da função das células beta do pâncreas (ex. MODY1, MODY 2).
Doenças do pâncreas exógeno	Frequentemente associada à disfunção exócrina pancreática. (ex. pancreatite/ neoplasmas pancreáticos).
Endocrinopatias	Causada por secreção excessiva de hormonas que

A Relação entre a Doença periodontal e a Diabetes mellitus

	neutralizam a insulina, causando deficiência relativa de insulina.
DM induzida por drogas ou fármacos	Através de vários mecanismos têm a capacidade de aumentar a susceptibilidade de DM (ex. glucocorticóides, ácido nicotínico, diuréticos tiazídicos, diazóxido, agonistas beta adrenérgicos).
Infeções	Citomegalovírus e Rubéola.
Associada a outros síndromes genéticas	Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter e síndrome de Turner.
DM imunomediadas raras	Síndrome de Stiff Man, Anticorpos anti-receptores da insulina.

Anexo V

Tabela 4. Complicações associadas à Diabetes mellitus. Adaptado de Kidambi *et al.*, 2008.

Complicações micro e macrovasculares associadas à Diabetes mellitus		
Microvasculares	Envolvem disfunção endotelial e isquemia tecidual	Retinopatia Neuropatia Nefropatia
Macrovasculares	Responsáveis pela arterosclerose que afeta a maioria das artérias	Doença cardiovascular

Anexo VI

Tabela 5. Complicações orais associadas à Diabetes mellitus. Adaptado de Matthews, 2002; Kidambi *et al.*, 2008; Lamster *et al.*, 2008)

Complicações orais associadas à Diabetes mellitus	
Complicações a longo prazo	Complicações orais
Microvascular	Xerostomia Maior susceptibilidade trauma dos tecidos Maior susceptibilidade de infeções oportunistas Maior acumulação de placa bacteriana Maior risco de cárie Atraso na cicatrização Maior susceptibilidade de desenvolver doença periodontal
Neuropatia periférica	Parestesia BMS Alteração do sabor

Anexo VII

Tabela 6. Critérios de diagnóstico da Diabetes mellitus. Adaptado de American Diabetes Association, 2013.

Critérios de diagnóstico Diabetes mellitus
1) Sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise de hiperglicemia e concentração plasmática de glucose ocasional $\geq 200\text{mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$). Define-se ocasional, o facto de ser medida a qualquer altura do dia sem ter em consideração o tempo decorrido desde a última refeição.
OU
2) Glucose plasmática em jejum (FGP) $\geq 126\text{mg/dl}$ ($\geq 7.0 \text{ mmol/l}$). Obtida após período mínimo de 8h de não ingestão de calorias.
OU
3) 2horas glucose plasmática $\geq 200\text{mg/dl}$ ($\geq 11.1\text{mmol/l}$) durante um teste de tolerância à glucose oral. Este teste deve ser efetuado, como descrito pela WHO utilizando a uma “carga” de glucose que contenha o equivalente a 75g de glucose dissolvida em

A Relação entre a Doença periodontal e a Diabetes mellitus

água.
OU
4) HbA1c \geq 6,5%. O teste deve ser realizado num laboratório, utilizando um método que seja certificado pelo NGSP e standardizado para o ensaio do controlo da Diabetes e complicações.
OU
5) Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o resultado deve ser confirmado através da repetição de teste.